

1. Beitrag zur Kenntnis der Indolsynthese nach Fischer

2. Grignard Addition an Pyridin-N-Oxide

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Ebrahim Bozorgzadeh Sendi

aus Iran

Basel 1973

1. Beitrag zur Kenntnis der Indolsynthese nach Fischer

2. Grignard Addition an Pyridin-N-Oxide

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

Ebrahim Bozorgzadeh Sendi

aus Iran

Basel 1973



Meiner geduldigen Frau, Pedram und Parham,
in Dankbarkeit gewidmet.



Die vorliegende Dissertation wurde in den Laboratorien des Instituts für Organische Chemie der Universität Basel unter der Leitung von Herrn PD Dr. P.W. Schiess ausgeführt.

Meinem Lehrer, Herrn PD Dr. P. Schiess, danke ich an dieser Stelle herzlich für seine wertvollen Anregungen und für seine stete Hilfsbereitschaft, die er mir bei der Lösung sowohl chemischer als auch persönlicher Probleme zukommen liess.

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät auf Antrag der

Herren Dozenten

PD Dr. P.W. Schiess

Prof. Dr. Ch. Tamm

Basel, den

Dekan

Prof. Dr. M. Eichler

INHALTSVERZEICHNIS

1. Beitrag zur Kenntnis der Indolsynthese nach Fischer

	Seite
1.1. Einleitung	1
1.2. Problemstellung	10
1.3. Diskussion eigener Resultate	
1.3.1. Herstellung und Charakterisierung von N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-en- hydrazinen	13
1.3.2. Thermolyse der Enhydrazine	19
1.3.3. Reaktion der Enhydrazine mit Säure	23
1.3.4. Versuche zur Entwicklung neuer Methoden der Indolsynthese	34
1.4. Experimenteller Teil	40
1.5. Zusammenfassung	56
1.6. Literaturverzeichnis	58

2. Grignard Addition an Pyridin-N-Oxide

2.1. Einleitung und Problemstellung	62
2.2. Diskussion eigener Resultate	64
2.3. Experimenteller Teil	75
2.4. Zusammenfassung	87
2.5. Literaturverzeichnis	89

<u>3. Curriculum vitae</u>	90
----------------------------	----

1. BEITRAG ZUR KENNNTNIS DER INDOLSYNTHESE NACH FISCHER

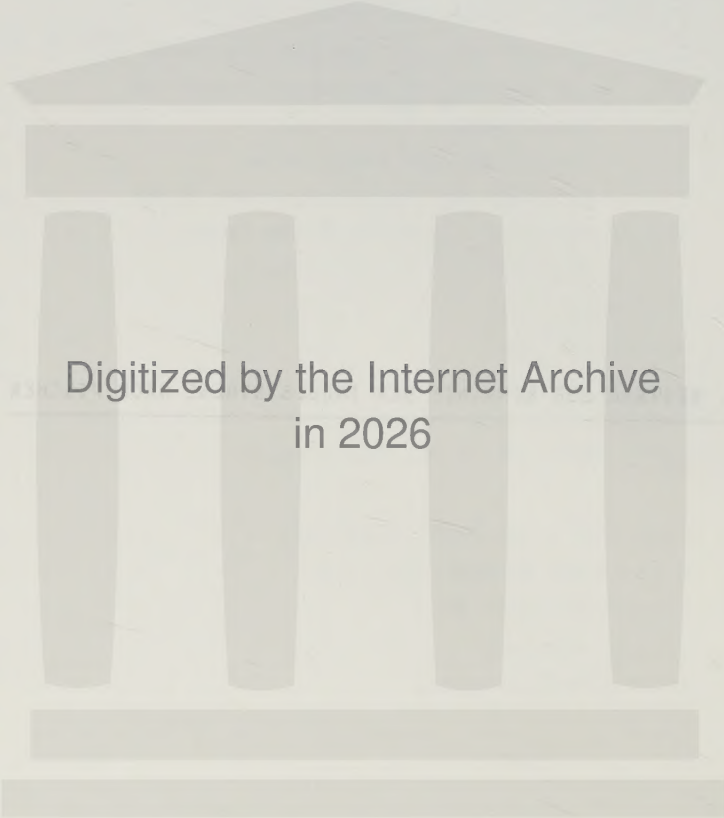
Im Jahre 1882 entdeckte Emil Fischer, dass sich aus dem Pyridin-
 ethylcarbazol das Indol synthetisieren lässt. Die Reaktion wird durch
 folgende Gleichung dargestellt:



1. BEITRAG ZUR KENNNTNIS DER INDOLSYNTHESE NACH FISCHER

Als die chemische Industrie sich mit der Gewinnung von Indol be-
 schäftigte, wurde die Fischer'sche Methode als die beste angesehen.
 Indol wird heute noch nach dieser Methode hergestellt. Die Reaktion
 wird durch folgende Gleichung dargestellt:

Für die Bildung des Indols aus dem Pyridin-ethylcarbazol wird
 eine Lösung von Pyridin-ethylcarbazol in Wasser verwendet. Die
 Reaktion wird durch folgende Gleichung dargestellt:

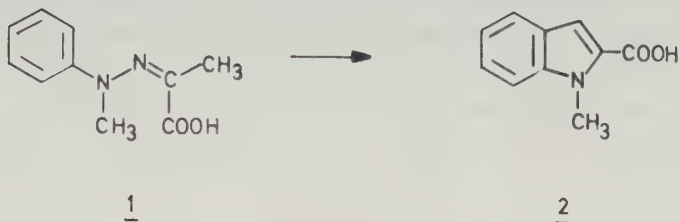


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533911_0010

1.1. Einleitung

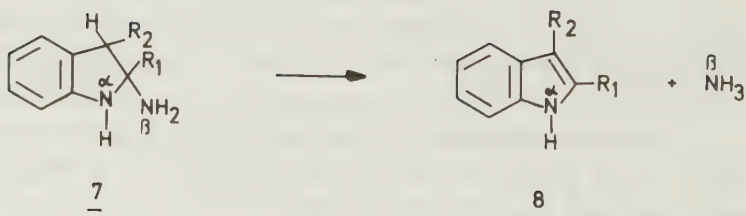
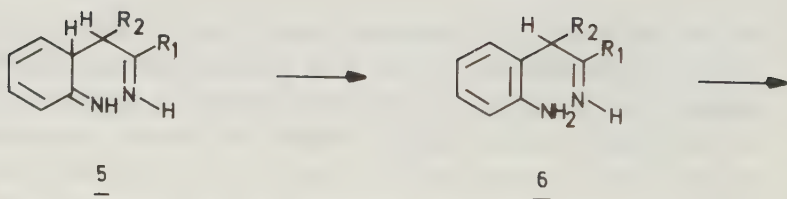
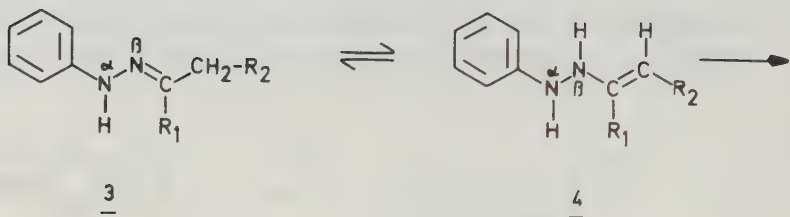
Im Jahre 1883 entdeckte Emil Fischer, dass sich aus dem Methylphenylhydrazon der Brenztraubensäure 1 beim Einwirken von Salzsäure oder Zinkchlorid 1-Methylindol-2-carbonsäure 2 bildet [1].



In der Folge hat sich erwiesen, dass sich Arylhydrazone beliebiger Carbonylverbindungen, welche eine α -Methylengruppe tragen, beim Behandeln mit Brönsted- oder Lewis-Säuren in meist guter Ausbeute in die entsprechenden Indole überführen lassen. In gewissen Fällen bilden sich Indolderivate auch ohne Katalysator beim blossen Erhitzen der Arylhydrazone in einem inerten Lösungsmittel [2]. Von den zahlreichen heute bekannten Methoden zum Aufbau des Indolkerns ist die Fischersche Indolsynthese bei weitem die vielseitigste. Ueber die Anwendungsbreite dieser Methode ist in neuerer Zeit in verschiedenen Uebersichtsreferaten berichtet worden [3].

Für die Bildung des Indolkerns aus einem Phenylhydrazon mit Säure ist vor über 50 Jahren von Robert Robinson ein plausibler Reaktionsverlauf vorgeschlagen worden [4] (siehe Schema 1). Danach erfolgt im ersten Schritt eine Isomerisierung des Hydrazons 3 zum tautomeren Enhydrazin 4. Die anschliessende Umlagerung zum Dienonimin 5 entspricht der Claisenumlagerung von Phenyl-allyl-äther und wäre nach moderner Auffassung als [3,3]-sigmatrope Umlagerung zu bezeichnen [5]. Aromatisierung des Dienonimins 5 zum Anilin 6, Cyclisierung zu 7 und Aromatisierung zu 8 beschliessen die Reaktionssequenz, welche auch heute noch in grossen Zügen als richtig angesehen wird.

Schema 1

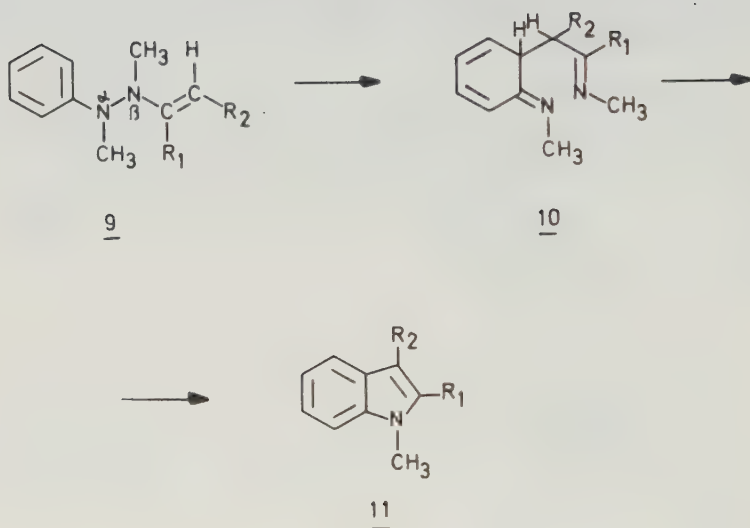


Experimentell wird das Robinson-Schema dadurch gestützt, dass durch Substitution und durch Isotopenmarkierung gezeigt werden konnte, dass das im Hydrazon am Aromaten gebundene α -Stickstoffatom im Indol wiederkehrt, während das β -N-Atom als Ammoniak abgespalten wird [6].

In vereinzeltten Fällen sind Arylhydrazone oder andere Vorläufer in Verbindungen übergeführt worden, welche in ihrer Struktur den von Robinson postulierten Zwischenprodukten 4 [7], 5 [8] bzw. 6 [9] in Schema 1 entsprechen. Alle diese Verbindungen liefern mit Säure Indolderivate. Diese Ergebnisse bestätigen somit den Robinson-Mechanismus.

Der Einfluss der Säure auf die Geschwindigkeit der Indolisierungsreaktion ist von mehreren Autoren untersucht worden. So zeigt sich beim Vergleich verschiedener Arylhydrazone von Cyclohexanon eine gewisse Parallelität zwischen der Basizität des α -Stickstoffatoms und der Geschwindigkeit der säurekatalysierten Indolisierung dieser Verbindungen [7d, 10]. Bereits Robinson hat festgestellt, dass Phenylhydrazone mit Säure umso leichter in Indole übergehen je ausgeprägter die Enolisierungstendenz der entsprechenden Carbonylverbindungen ist [4]. Diese Ergebnisse können als Hinweis dafür gelten, dass die Tautomerisierung Hydrazon 3 $\longrightarrow$ Enhydrazin 4 (Schema 1) in den Geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktionssequenz eingeht. Aus allen kinetischen Untersuchungen geht jedoch nicht hervor, ob die Säure nur den Schritt der Tautomerisierung 3 $\rightarrow$ 4 oder auch die Umlagerung des Enhydrazins 4 ins ortho-substituierte Dienonimin 5 katalysiert. Um eine Antwort auf diese Frage zu erhalten, sind von A. Grieder in unserer Arbeitsgruppe Phenyl-enhydrazine der allgemeinen Form 9 hergestellt worden [11]. Diese Verbindungen entsprechen dem von Robinson formulierten Zwischenprodukt 4 im Schema 1. Durch die Anwesenheit einer Methylgruppe am β -N-Atom in 9 ist die Tautomerisierung zum Hydrazon unterbunden. Enhydrazine 9 stellen daher Modellverbindungen dar, an welchen der Einfluss der Säure auf die Umlagerung vom Typ

Schema 2

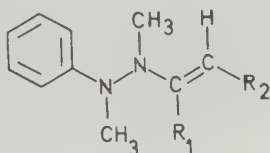


4 → 5 untersucht werden kann.

A. Grieder konnte zeigen, dass die von Aldehyden und Ketonen mit einer α -Methylengruppe sich ableitenden N-Phenyl-N,N'-dimethyl-enhydrazine 9 beim Erhitzen auf 110° unter Abspaltung von Methylamin in mässiger Ausbeute in die entsprechenden N-Methyl-indole 11 übergehen. Die Geschwindigkeit dieser unkatalysierten, thermischen Reaktion hängt kaum von der Natur der Reste R₁ und R₂ im Edukt 9 ab (vgl. Tabelle 1). Bei der Reaktion lassen sich spektroskopisch keine Zwischenprodukte nachweisen, was zeigt, dass die als Primärschritt zu formulierende Umlagerung zum Dienonimin 10 den langsamsten Schritt in der zum Indol 11 führenden Reaktionssequenz darstellt.

Tabelle 1

Thermische und säurekatalysierte Indolbildung aus den N,N'-Dimethyl-N-phenyl-enhydrazinen 9a-f [11].



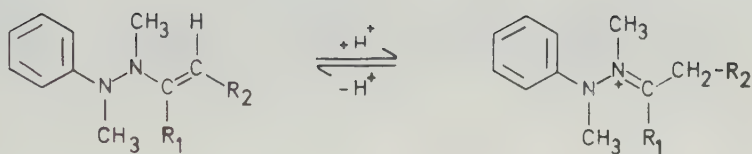
9

 <u>9</u>	110°/ Decalin		25°/ CH ₃ CN/0,05 N CHCl ₂ COOH	
	$t_{\frac{1}{2}}$ (Min.)	$k_{rel.}$	$t_{\frac{1}{2}}$ (Min.)	$k_{rel.}$
<u>a</u>	48	0,6	26	23
<u>b</u>	27	1	600	1
<u>c</u>	25	1	80	7,5
<u>d</u>	31	0,9	3	200
<u>e</u>	21	1,3	<1	>600
<u>f</u>	8	3,4	1	600

Die Bildung von Indol aus den Modellverbindungen 9 unterliegt einer starken Katalyse durch Säure. So entstehen mit 0,5 N Dichlor-essigsäure in Acetonitril die N-Methylindole 11 bereits bei Zimmertemperatur oder beim Erwärmen auf 60° in fast quantitativer Ausbeute. Es zeigt sich, dass die Geschwindigkeit der säurekatalysierten Umlagerung und Indolbildung, im Gegensatz zur entsprechenden thermischen Reaktion, stark abhängt von der Natur der Substituenten R₁ und R₂ in 9 (vgl. Tabelle 1). Die unterschiedliche Reaktivität mit Säure lässt sich erklären durch die unterschiedliche Tendenz der Enhydrazine 9 zur Protonierung am Kohlenstoff bzw. am Stickstoff (Schema 3), wobei nur die an einem der beiden Stickstoffatome protonierte Form 13 oder 14 zur Umlagerung befähigt ist. Für die langsam reagierenden, von Cyclohexanon und Cyclopentanon sich ableitenden Derivate 9a und 9b liessen sich mit Perchlorsäure die Carbimoniumsalze 12 in kristalliner Form isolieren. Im Falle der von Phenylacetaldehyd und von β-Tetralon sich ableitenden, reaktiven Enhydrazine 9e und 9f konnte die Bildung dieser Salze mit Trifluoressigsäure bei -60° in flüssigem SO₂ NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

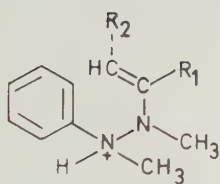
Aus der Untersuchung von A. Grieder geht hervor, dass Enhydrazine der Form 9 bei erhöhter Temperatur eine unkatalysierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung zu einem Indolvorläufer der vermutlicher Struktur 10 (Schema 2) erleiden können. Die Umlagerung von 9 unterliegt einer starken Katalyse durch Säure, das heisst die an einem der beiden N-Atome protonierte Form des Enhydrazins 13 oder 14, muss um Grössenordnungen rascher reagieren als die nicht protonierte Verbindung. Die enorme Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit sigmatroper Umlagerungen in geladenen gegenüber ungeladenen Systemen ist neuerdings von der Zürcher Arbeitsgruppe untersucht und als ladungsinduzierte sigmatrope Reaktion bezeichnet worden [12]. Als Beispiel sei etwa erwähnt, dass N-Allyl-N,N-dimethyl-anilinium-tetraphenylborat 15 bei 100° in das Orthoallyl-anilin 16 übergeht [13], während im ungeladenen System 17 thermisch

Schema 3

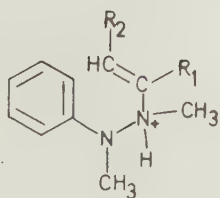


9

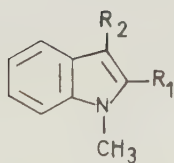
12



13

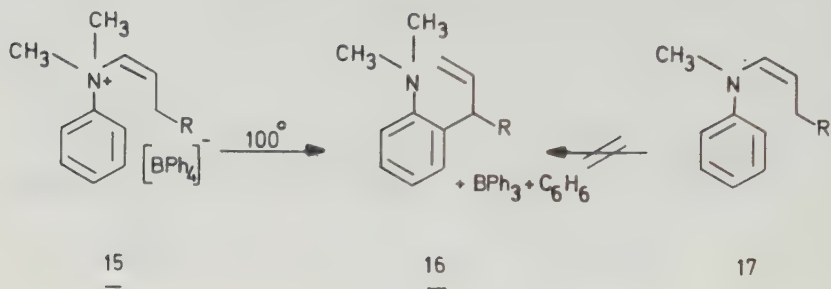


14

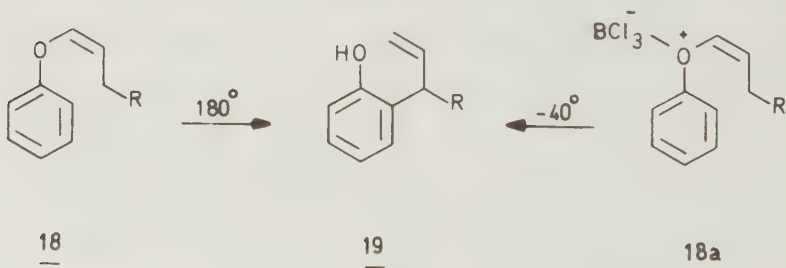


11

nur radikalische Reaktionen erzwungen werden können [14].



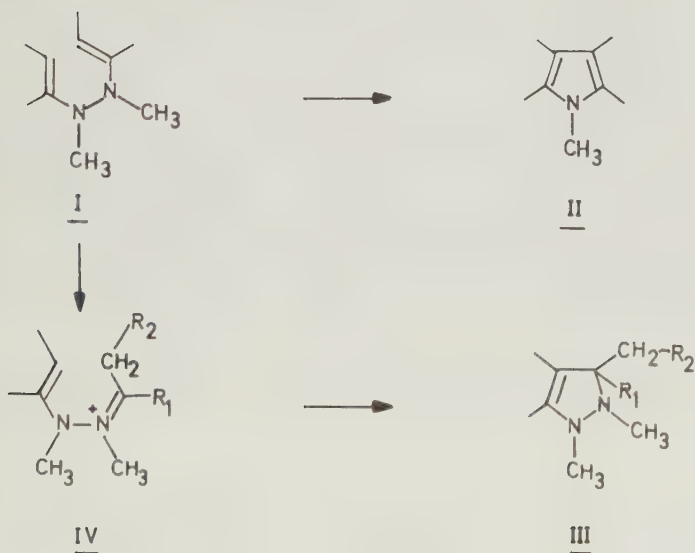
Phenyl-allyl-äther 18 erleidet in Gegenwart von Bortrichlorid die Claisenumlagerung zum ortho-Allyl-phenol 19 bereits bei -40° , während dieselbe Reaktion ohne Lewis-Säure erst bei etwa 180° einsetzt. Es wird geschätzt, dass der geladene Säure-Base Komplex 18a etwa 10^{10} mal rascher Umlagerung erleidet als der unkomplexierte Phenyl-allyl-äther 18 [15].



Im Falle der von A. Grieder untersuchten Enhydrazine 9 lässt sich keine Angabe machen über das exakte Ausmass der Beschleunigung der sigmatropen Umlagerung durch Protonierung an einem der Stickstoffatome, denn in allen Beispielen ist die Protonierung am Kohlenstoff zu 12 die bevorzugte Reaktionsweise mit Säure. Dass zu einem geringen Ausmass auch die N-protonierte Form 13 oder 14 mit 12 im Gleichgewicht steht, ergibt sich nur aus dem Eintreten de

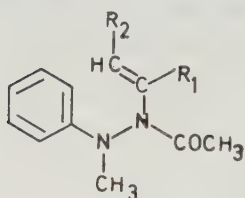
Indolisierungsreaktion¹⁾.

1) In neuerer Zeit haben Jacquier [16], Sucrow [17] sowie Fritz [18] gezeigt, dass Di-Enhydrazine der allgemeinen Formel I mit Säure Pyrrol II neben Pyrazolin III liefern. Während die Bildung des Pyrrols II durch [3,3]-sigmatrope Umlagerung des am N-protonierten Di-Enhydrazins I erklärt werden kann, lässt sich Pyrazolin III als Folgeprodukt des durch C-Protonierung entstandenen Carbimoniumsalzes IV ansehen. Eine analoge Cyclisierung der Phenylcarbimoniumsalze 12 (Schema 3), welche Benzpyrazolin ergeben müsste, wurde von A. Grieder beim Behandeln der Enhydrazine 9 mit Säure nicht beobachtet [11].

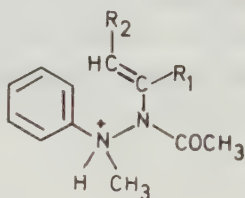


1.2. Problemstellung

Wir stellten uns in der vorliegenden Arbeit das Ziel, eine quantitative Aussage darüber zu erhalten, um welchen Faktor die sigmatrope Umlagerung eines Phenyl-enhydrazins durch Protonierung am Stickstoff beschleunigt wird. Zu diesem Zweck sollten acetylierte Phenyl-enhydrazine der allgemeinen Form 20 hergestellt werden. Durch die Acetylgruppe dürfte die Basizität des β -Stickstoffatoms so stark herabgesetzt sein, dass eine



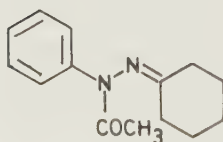
20



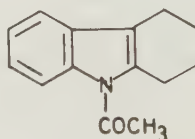
21

Protonierung am Stickstoff oder am Kohlenstoff der Enaminfunktion nicht mehr zu erwarten ist. Mit Säure sollte daher ausschliesslich das α -N-Atom protoniert werden. Durch Verfolgen der Indolisierung von 20 bei bekanntem pH sollte sich bei Kenntnis der Basizität der Verbindung 20 die absolute Geschwindigkeit der sigmatropen Umlagerung der protonierten Form 21 errechnen lassen.

N-Acetylierte Phenylhydrazone und Phenyl-enhydrazine finden in der Literatur vereinzelt Erwähnung. So liefert die Verbindung 22



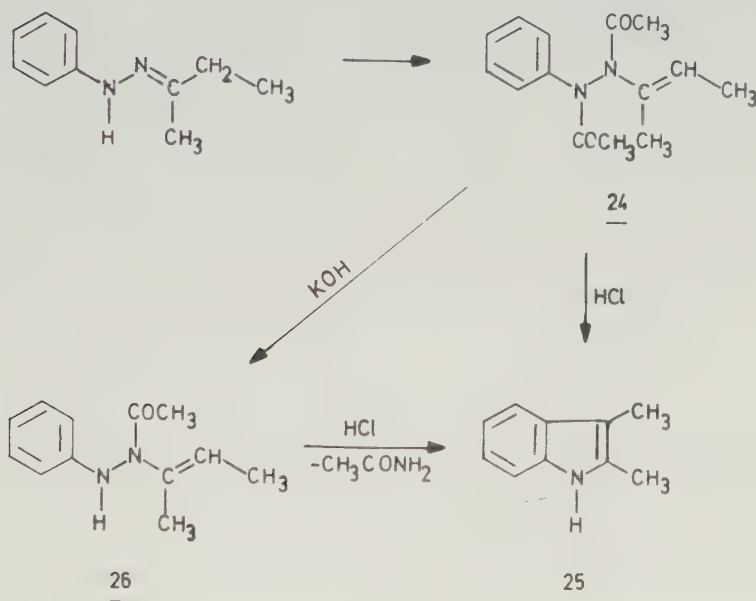
22



23

mit HCl in Eisessig bei 70° quantitativ das N-Acetyl-tetrahydro-carbazo1 23 [19]. Das zeigt, dass die durch Säure katalysierte Indolisierung auch eintreten kann, wenn das aromatische N-Atom im Phenylhydrazon durch Acylierung seine Basizität verloren hat. Aus dem Phenylhydrazon von 2-Butanon entsteht mit Acetanhydrid und p-Toluolsulfonsäure das N,N'-Diacetyl-enhydrazin 24 [7a, d], welches mit Salzsäure ins Indol 25 übergeht (Schema 4).

Schema 4



Einem mit KOH gebildeten Monoacetylderivat kommt, wie kürzlich gezeigt worden ist [7d], die Acetyl-enhydrazinstruktur 26 zu. Diese Verbindung liefert mit Salzsäure ebenfalls Indol 25. Aus der Abspaltung von Acetamid bei dieser Reaktion schliessen wir, dass im Verlauf der säureinduzierten Indolisierung die Acyl-N-Bindung nicht gespalten wird. Auch die am nicht aromatischen Stickstoff acetylierte

Verbindung 26 muss demnach in der am α -N-protonierten Form eine ladungsinduzierte sigmatrope Umlagerung erleiden, welche zum Indol 25 führt. Es durfte daher erwartet werden, dass sich Verbindungen der Struktur 20 ähnlich wie 26 verhalten.

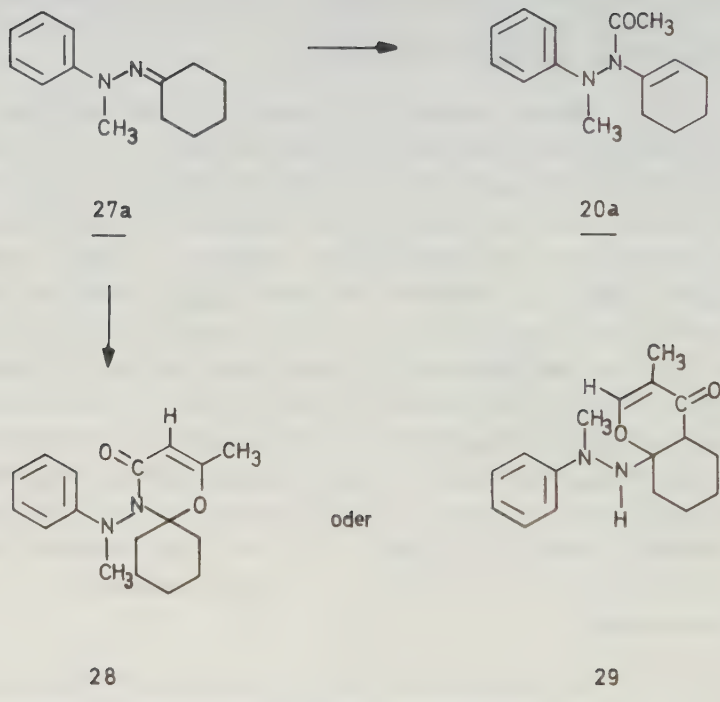
1.3. Diskussion eigener Resultate

1.3.1. Herstellung und Charakterisierung von N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-N'-alkenylhydrazinen 20

N-Acyl-enamine bilden sich bekanntlich aus Ketiminen mit Säurehalogeniden [20] oder Säureanhydriden [21] in Gegenwart einer Base. Um zum Enhydrazin 20a zu gelangen, haben wir daher das Methyl-phenylhydrazon von Cyclohexanon 27a mit Acetylchlorid in Anwesenheit von Triäthyl-amin umgesetzt. Hierbei entsteht jedoch nicht die erwartete Verbindung 20a, sondern es wird ein Produkt der Summenformel $C_{17}H_{22}N_2O_2$ (Smp. 133,5-135⁰) isoliert, welches aus dem Hydrazon 27a durch Addition zweier Acetylreste hervorgeht. Im NMR-Spektrum ist allerdings nur die Anwesenheit einer einzigen, zusätzlichen Methylgruppe zu erkennen, welche an einer dreifach substituierten Doppelbindung sitzen muss (Strukturelement $-C(CH_3) = CH-$: Dublett, 3H bei 2,04 ppm und Quartett, 1H bei 5,25 ppm, $J = 0,9$ Hz). Mit wässriger Salzsäure liefert die Verbindung N-Methyl-tetrahydrocarbazol 11a neben Cyclohexanon.

Die beiden Strukturvorschläge 28 und 29 (Schema 5) stehen am besten in Uebereinstimmung mit den chemischen und spektroskopischen Eigenschaften für dieses Addukt. Offensichtlich ist unter den Reaktionsbedingungen aus dem Acetylchlorid ein Acetessigsäure-derivat, vermutlich Diketen entstanden, welches mit dem Hydrazon reagiert hat.

Schema 5

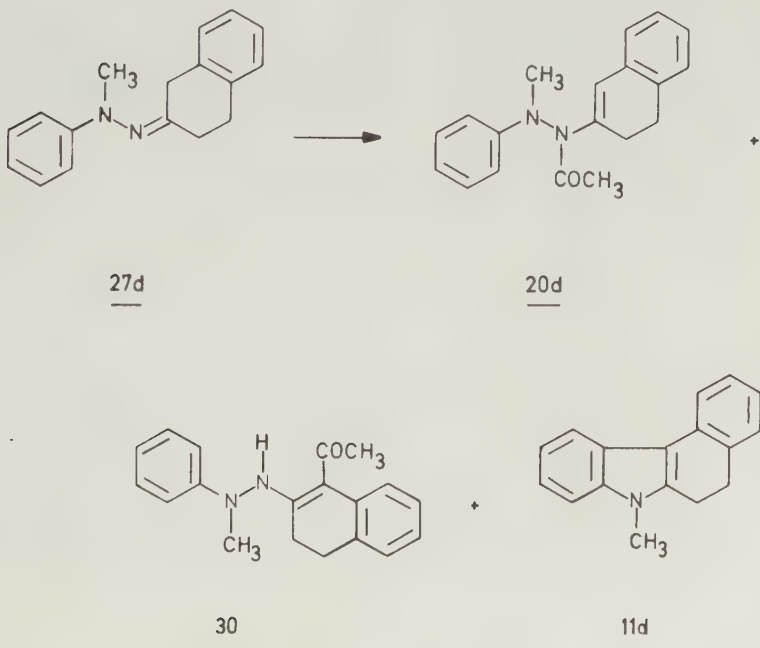


Um die Bildung von Keten und Diketen aus dem Acetylchlorid zu vermeiden, wurde das Hydrazon **27a** mit Acetylchlorid und der schwächeren Base Pyridin in Benzol bei 60° zur Reaktion gebracht. Hierbei entsteht als Hauptprodukt das erwartete Enhydrazin **20a** als farbloses Öl. Diese Verbindung lässt sich durch Chromatographie an Kieselgel und durch Destillation reinigen. Sie zeigt die für die Struktur **20a** zu erwartenden spektroskopischen Daten. Charakteristisch ist vor allem das NMR-Signal für das Vinylproton der Enamindoppelbindung bei 5,54 ppm (Triplett, $J = 3\text{ Hz}$).

In der Folge haben wir die Methyl-phenylhydrazone von Cyclopentanone, Diäthylketon, Dibenzylketon, β -Tetralon, n-Butyraldehyd

und Phenylacetaldehyd 27b-27g derselben Reaktion unterworfen. In allen Fällen bilden sich die erwarteten Acetyl-enhydrazine der Struktur 20, welche durch Chromatographie, Destillation oder Kristallisation gereinigt werden. (Siehe Tabelle 2).

Das von β -Tetralon sich ableitende Hydrazon 27d ist das einzige Methyl-phenylhydrazon, welches bei der Acetylierung mit Acetylchlorid und Pyridin nur wenig der erwarteten, am Stickstoff acetylierten Verbindung 20d liefert. Als weitere Produkte entstehen 5,6-Dihydro-7-methylbenzcarbazol 11d und eine kristalline, mit 20d isomere Verbindung (Smp. 110-112⁰), welche durch ein langwelliges UV-Maximum bei 346 nm charakterisiert ist. Im NMR-Spektrum dieser Verbindung ist kein Signal für ein olefinisches Proton zu erkennen, dafür zeigt eine breite, beim Austausch mit D₂O verschwindende Bande bei 12,5 ppm die Anwesenheit eines durch Wasserstoffbrückenbildung beanspruchten Protons an



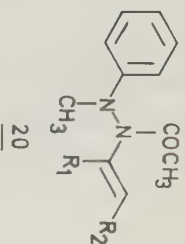
einem Heteroatom an. Ueberdies ist eine Acetylgruppe an einem scharfen Singlett bei 2,36 ppm zu erkennen. Auf Grund dieser Information ordnen wir der Verbindung die Struktur 30 zu (Schema 6). Das Hydrazon 27d erleidet demnach Acetylierung nicht nur am Stickstoff, sondern auch an der aktivierten α -Methylengruppe.

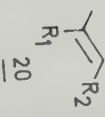
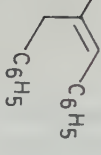
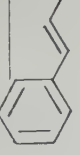
Die Struktur der mehrheitlich nicht kristallinen Enhydrazine 20 ist gesichert durch deren Elementarzusammensetzung sowie durch die spektroskopischen Daten (siehe Tabelle 2 und experimenteller Teil).

Die von aliphatischen Carbonylverbindungen sich ableitenden Enhydrazine 20a, b, c und f zeigen die UV-Absorption des N-Methyl-anilinchromophors mit einer schwachen, langwelligen Bande bei 285-288 nm ($\epsilon \sim 2000$). In den Fällen, in welchen die Enamindoppelbindung zu einem Benzolring in Konjugation steht (20d, e und g), tritt im gleichen Bereich eine Bande stärkerer Intensität auf.

Im IR-Spektrum ist neben der starken Säureamidaabsorption zwischen $1675-1688\text{ cm}^{-1}$, eine zusätzliche, schwächere Bande zwischen $1635-1670\text{ cm}^{-1}$ zu erkennen, welche wir der Streck-schwingung der Enamin-doppelbindung zuordnen. Im Falle der von gesättigten Ketonen sich ableitenden Derivate tritt diese Bande entweder nur mit geringer Intensität auf (20b) oder fällt mit der Säureamidbande zusammen (20a und 20c).

Im Massenspektrum zeigen alle Verbindungen 20 ein starkes Signal bei $m/e = 106$, welches durch Spaltung der N-N-Bindung zustande kommt und dem Bruchstück Methylanilin entspricht. Ueberdies treten in allen Beispielen Fragmente bei der Massenzahl 59 und M-59 auf. Dies entspricht einer Abspaltung von Acetamid aus dem Molekül und deutet auf die Bildung des substituierten N-Methyl-indols 11 im Einlasssystem des Massenspektro-graphs hin.



 <u>20</u>	Ausbeute	Sdp. bei 0,02 Torr	UV (Decalin)	IR (Ffilm) cm ⁻¹	NMR (CCl ₄): δ-Werte	
					N-CH ₃	Olefinische H
	63%	110-115°	240(16200) 286 (2000)	1675	3,14	5,5 t (br.) (J = 3Hz)
	86%	120-125° (Smp: 48-49°)	240(20000) 288 (2200)	1688 1638	3,22	5,35 t (br.) (J = 2Hz)
	81%	95-100°	242(18600) 285 (2200)	1676	3,13	5,26 q (J = 7Hz)
	9%	a)	291(15200) 233(17500)	1680 1632	3,20	6,14 s
	76%	a)	280(11600) 243(22800)	1685 1643	2,85	zwischen 6,5 und 6,9 unter aromatischen H
	67%	90-95°	238(22100) 288 (2200)	1687 1669	3,21	4,75 2xt(J = 15Hz, 7Hz) 6,94 d, (J = 15Hz)
	88%	Smp: 82-83°	284(21100) 238(17600) 226(17800)	1687 1645	3,25	5,65 d, 7,76 d (J = 15Hz)

Im NMR-Spektrum ist in allen Fällen das Signal des olefinischen Protons an der Enamin-doppelbindung zwischen 4,7 und 6,7 ppm zu erkennen. Aus den grossen Kopplungskonstanten von 15 Hz für die vicinalen olefinischen Protonen in den Aldehydderivaten 20f und 20g ergibt sich die E-Konfiguration für diese Verbindungen.

Interessanterweise erscheint im Falle des von Dibenzylketon sich ableitenden Derivats 20e die Benzylgruppe im NMR-Spektrum als AB-Signal. Das zeigt, dass die beiden benzyllischen H-Atome diastereotop sind. Demnach kann diese Verbindung nicht in einer ebenen Konformation vorliegen und die freie Drehbarkeit um eine oder mehrere Einfachbindungen muss aufgehoben sein¹⁾.

¹⁾ Vgl. dazu Diskussion auf Seite 32

1.3.2. Thermolyse der N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-enhydrazine 20

Werden die Enhydrazine 20a-20g unter Stickstoff in Decalin-Lösung oder ohne Lösungsmittel während einiger Stunden auf 170° erhitzt, so bilden sich unter Abspaltung von Acetamid die entsprechenden Indole 11a-11g. Daneben entsteht N-Methylanilin und polymeres Material. Die Ausbeute an Indol liegt für die von gesättigten Carbonylverbindungen sich ableitenden Enhydrazine 20a-c und f zwischen 50 und 60% (Siehe Tabelle 3). Die Enhydrazine 20d, e und g, welche eine mit einem Benzolkern in Konjugation stehende Doppelbindung tragen, liefern weniger Indol, dafür entsteht bei der Pyrolyse dieser Verbindungen mehr Methylanilin.

Die Geschwindigkeit der Indolbildung aus den Enhydrazinen 20a-20g lässt sich bei 170° in Decalin durch Verfolgen der zeitlichen Änderung der UV-Absorption und der NMR-Signale abschätzen. Um eine Katalyse durch Spuren von Säure auszuschliessen, sind diese Pyrolyseversuche in Gegenwart fester Pottasche durchgeführt worden. Es fällt auf (vgl. Tabelle 3), dass die untersuchten Verbindungen 20 sich in ihrer Reaktivität nur schwach unterscheiden¹⁾. Die grob geschätzten Halbwertzeiten des Umsatzes bei 170° variieren zwischen 25 und 70 Minuten. Die Verbindungen 20 reagieren demnach deutlich langsamer als die von A. Grieder untersuchten Enhydrazine 9 [11], welche statt der Acetyl- eine Methylgruppe tragen²⁾.

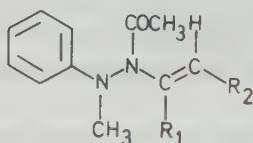
Die Ergebnisse der Pyrolyse der Enhydrazine 20 lassen sich

1) Die Halbwertzeit der Indolbildung wurde bestimmt in verdünnter ($10^{-2}m$) Lösung. Für die Verbindungen 20a, c, f und g ergaben Versuche bei geringerer Konzentration ($10^{-4}m$) gleiche Resultate.

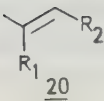
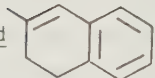
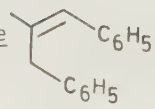
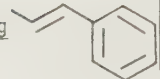
2) Diese Verbindungen lieferten die entsprechenden Indole mit vergleichbarer Halbwertzeit bereits beim Erwärmen auf 110° .

Tabelle 3

Pyrolyse der N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-enhydrazine 20 bei 170° a)



20

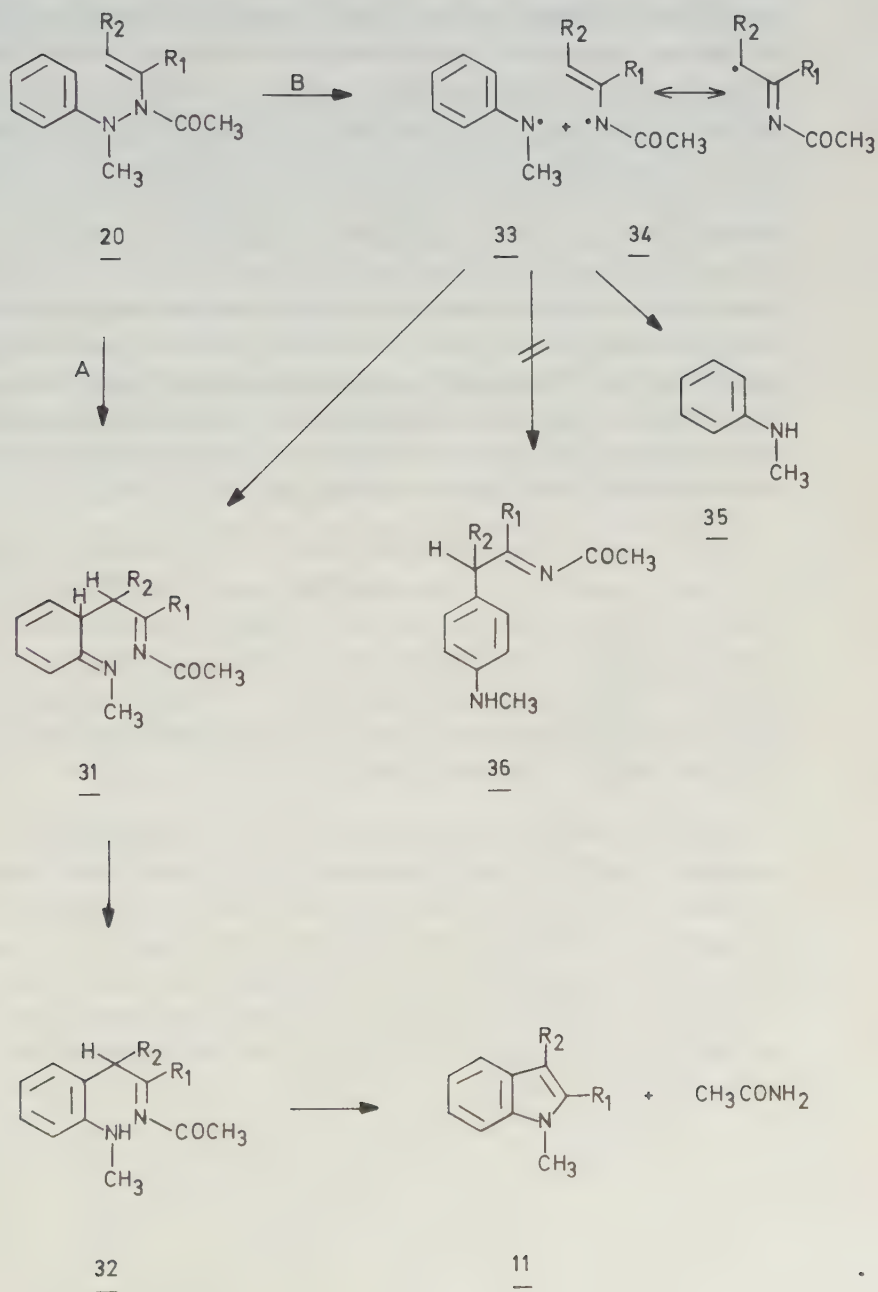
 <u>20</u>	Reaktions- zeit/Std.	Ausbeute an Indol b)	geschätzte Halbwertszeit c)	relative Reaktivität
<u>a</u> 	6	55%	65 Min.	1,0
<u>b</u> 	3,5	51%	35 Min.	2,0
<u>c</u> 	3	49%	30 Min.	2,3
<u>d</u> 	2,5	14%	25 Min.	2,8
<u>e</u> 	2,5	19,5%	35 Min.	2
<u>f</u> 	6	59%	70 Min.	1
<u>g</u> 	3	27%	25 Min.	2,8

a) Pyrolyse ohne Lösungsmittel oder in Decalin

b) Isoliert durch Chromatographie

c) Reaktion in Decalin, ca. 10⁻² molar

Schema 7



dahingehend interpretieren, dass diese Verbindungen zwei Primärreaktionen eingehen können (Siehe Schema 7): Eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung (Prozess A) führt über das nicht isolierbare Dienonimin 31 und das orthosubstituierte Anilin 32 unter Abspaltung von Acetamid und Ringschluss zum Indol 11. Diese Reaktionssequenz steht in Konkurrenz zur homolytischen Dissoziation der schwachen N-N-Bindung in 20 zu den Radikalen 33 und 34 (Prozess B). Durch Wasserstofftransfer aus Nachbarmolekülen oder aus dem Lösungsmittel könnte sich aus 33 das beobachtete N-Methylanilin 35 bilden. Die Dissoziation erfolgt umso leichter je stabiler die entstandenen Radikale sind. Es ist daher plausibel, dass bei den Verbindungen 20d, e und g, in welchen R_2 ein konjugierender Phenylrest ist, der dissoziative Prozess (B) gegenüber der intramolekularen Umlagerung (A) bevorzugt ist, denn das Radikal 34 ist in diesen Beispielen durch Resonanz mit der Phenylgruppe R_2 stabilisiert.

Es ist nicht auszuschliessen, dass alle Produkte nach dem dissoziativen Prozess (B) entstanden sind, denn Rekombination der Radikale 33 und 34 könnte zum gleichen Produkt 31 führen wie die [3,3]-sigmatrope Umlagerung (Prozess A). Gegen eine Rekombination der Radikale 33 und 34 spricht allerdings die Tatsache, dass sich im Reaktionsgemisch kein parasubstituiertes Produkt das sich von 36 ableiten würde, auffinden liess.

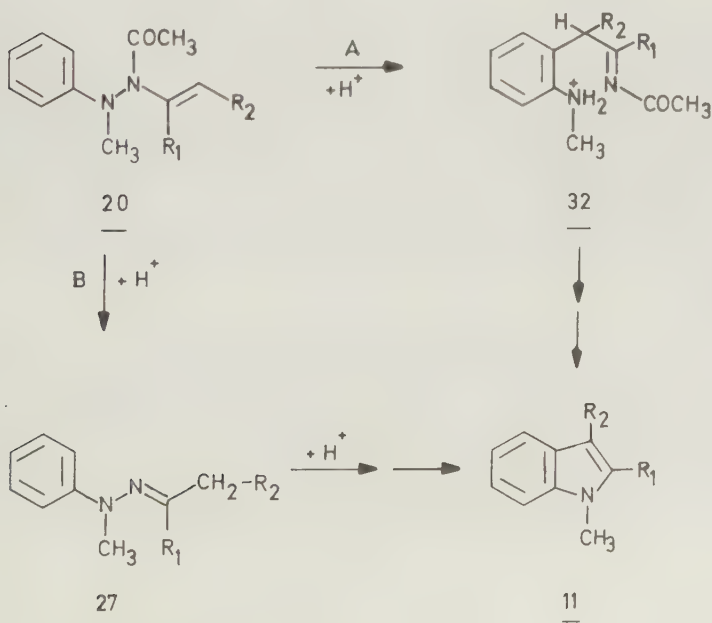
Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Enhydrazine 20 gegenüber einer zu Indol führenden [3,3]-sigmatropen Umlagerung so unreaktiv sind, dass dieser Prozess durch die Homolyse der schwachen N-N-Bindung konkurrenziert wird. Ähnlich wie bei der Claisen-Umlagerung von Allyl-phenyläthern [22] hängt die Geschwindigkeit der thermischen intramolekularen Umlagerung der Verbindungen 20 nur schwach von der Struktur des wandernden Allylrestes ab.

1.3.3. Reaktion der N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-enhydrazine 20 mit Säure

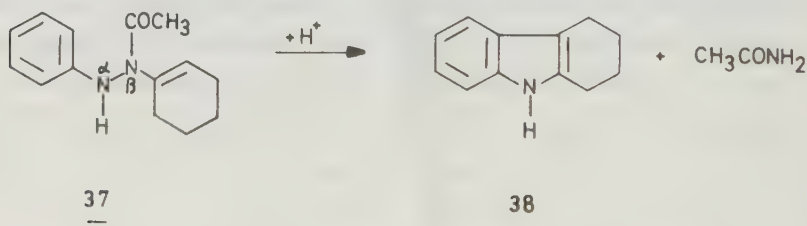
Durch 0,5 normale Salzsäure oder Perchlorsäure in iso-Propanol werden die Enhydrazine 20a-e bei Zimmertemperatur innert einer Stunde praktisch quantitativ in die entsprechenden Indole 11 umgewandelt. Die von Aldehyden sich ableitenden Derivate 20f und g sind weniger reaktiv und indolisieren erst beim Erwärmen.

Bei der Beurteilung der säurekatalysierten Indolbildung aus den Verbindungen 20 stellt sich die Frage, ob die Säureamidgruppe im Verlauf der Reaktion durch Alkoholyse gespalten wird oder nicht. Das heisst ob die zu Indol führende Reaktionssequenz durch eine ladungsinduzierte Umlagerung des protonierten Enhydrazins 20 einsetzt (Weg A, Schema 8), oder ob im Primärschritt eine Abspaltung der Acetylgruppe aus 20 unter Bildung des Phenylhydrazons 27 erfolgt

Schema 8



(Weg B in Schema 8). Im letzteren Fall dürfte die Reaktivität der Enhydrazine 20 gegenüber Säure nicht grösser sein als die der entsprechenden Hydrazone 27. Für die von Ketonen sich ableitenden Derivate 20a-e lässt sich zeigen, dass der Reaktionsweg A in Schema 8 bevorzugt ist, denn das Diäthylketonderivat 20c reagiert unter gleichen Bedingungen (0,5 N HClO₄, 25° in iso-Propanol) mindestens 100 mal rascher zum Indol 11c als das entsprechende Methylphenylhydrazon 27c. Zum gleichen Schluss gelangt man übrigens auch auf Grund der in der Einleitung erwähnten Reaktion der N-Acetyl-Verbindung 37 mit Mineralsäure in wässrigem Alkohol. Hierbei entsteht Tetrahydrocarbazol 38 und Acetamid [7a, d]. Die Bindung zwischen



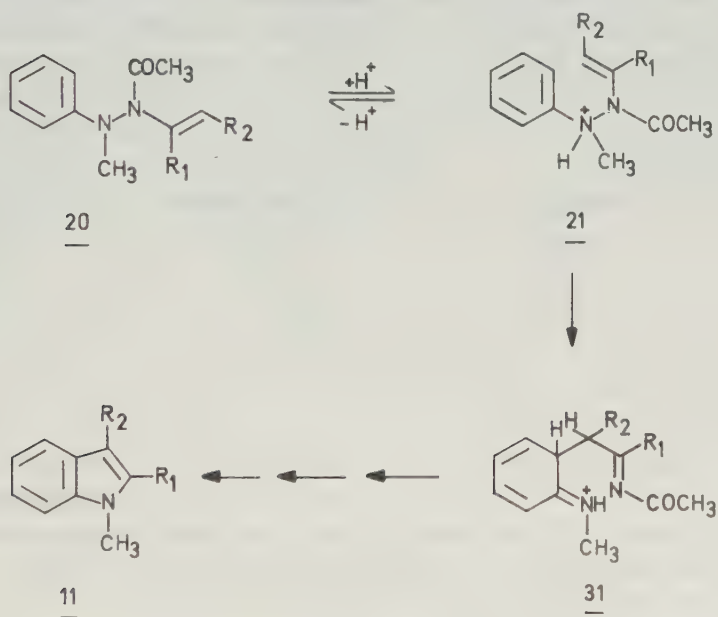
der Acetylgruppe und dem β-N-Atom wird demnach auch hier während der Reaktion nicht gespalten. Im Gegensatz zu den Ketonderivaten 20a-e geht das Enhydrazin des Phenylacetaldehyds 20g mit 0,5 N Perchlorsäure in iso-Propanol viel langsamer ins Indol 11g über als das entsprechende Methylphenylhydrazon 27g. Für die von Aldehyden sich ableitenden Enhydrazine 20f und g bleibt demnach vorläufig ungewiss, ob sie mit Säure nach Weg A oder Weg B Indol 11 liefern.

Aus den vorliegenden Ergebnissen ist zu schliessen, dass für die Enhydrazine 20 die Indolisierung einer Säurekatalyse unterliegt, die sich je nach den Substituenten R₁ und R₂ in unterschiedlichem Ausmass bemerkbar macht. Offensichtlich hängt die Reaktivität der Verbindungen 20 mit Säure aber anders von der Natur von

R_1 und R_2 ab als die der entsprechenden Hydrazone 27, welche wie in der Einleitung erwähnt, umso rascher indolisieren, je grösser ihre Tendenz zur Enolisierung ist [4].

Die Säurekatalyse der Indolbildung aus 20 lässt sich erklären unter Annahme einer im ersten, langsamsten Schritt erfolgenden, ladungsinduzierten [3,3]-sigmatropen Umlagerung der am basischeren α -Stickstoff protonierten Form 21 (Schema 9).

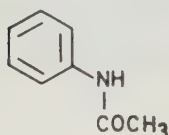
Schema 9



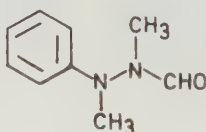
Es wäre nun interessant gewesen, durch Messung des pK_b -Wertes der Verbindungen 20, eine Aussage über den Grad der Protonierung in alkoholischer Säurelösung zu erhalten. Zu diesem Zweck wurde versucht, die Basizität der Verbindung 20a in iso-Propanol mit Perchlorsäure titrimetrisch zu erfassen. Dieser Versuch schlug jedoch fehl, denn es liess sich spektralphotometrisch kein Umschlagspunkt

erkennen, und beim Versuch zur Titration in weniger basischen Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Eisessig erfolgte momentane Umwandlung ins Indol 11a. Somit blieb nichts anderes übrig, als die Basizität abzuschätzen durch Vergleich mit stabilen Verbindungen ähnlicher Struktur.

Für das als Modell gewählte Phenylhydrazin 39 lässt sich mit 0,1 N Perchlorsäure in Eisessig UV-spektroskopisch ein Protonierungsgrad von 10% bestimmen. Acetanilid (pK_b [23]: 15,7) wird im gleichen Lösungsmittel zu 25% und 2,4-Dinitroanilin (pK_b [23]: 18,3) zu 0% protoniert. Damit liegt der pK_b -Wert für 39 zwischen demjenigen von Acetanilid und 2,4-Dinitroanilin, d.h. ungefähr

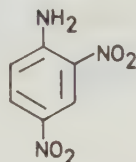


pK_b : 15,7



39

pK_b : $\begin{matrix} > 15,7 \\ < 18,3 \end{matrix}$



pK_b : 18,3

zwischen 16 und 17.

Im Vergleich zur Modellverbindung 39 tragen die Enhydrazine 20 am β -N-Atom statt der Methylgruppe eine elektroneγαivere Vinylgruppe. Sie müssen daher schwächere Basen sein als 39¹⁾. Ihre pK_b -Werte dürfte somit bei 17 oder höher liegen.

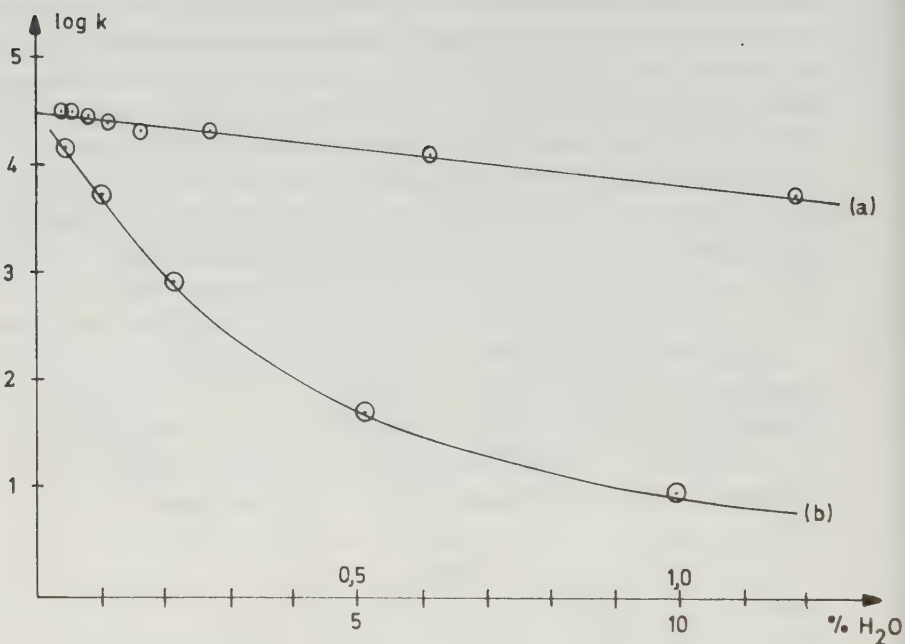
Aus der dargelegten, groben Abschätzung des pK_b -Wertes für die Enhydrazine 20 ist ersichtlich, dass diese extrem schwache Basen

¹⁾ Auch Enamine sind schwächere Basen als die entsprechenden gesättigten tertiären Amine [24].

darstellen, welche in sauerstoffhaltigen Lösungsmitteln wie Alkohol oder Aether auch durch starke Säuren infolge des nivellierenden Effekts des Lösungsmittels nur in Spuren protoniert werden. Es kann daher nicht überraschen, dass in weniger basischen Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Eisessig die Indolisierung viel rascher erfolgt als in iso-Propanol: Bereits mit Spuren von Perchlorsäure bilden sich die erwarteten Indole 11 momentan und auch mit der schwächeren Dichloressigsäure erfolgt die Umsetzung mit messbarer Geschwindigkeit. Wir haben daher die Kinetik der säurekatalysierten Indolisierung der Verbindung 20 mit Dichloressigsäure in Acetonitril untersucht.

Erwartungsgemäss hängt in diesem Lösungsmittel die Reaktionsgeschwindigkeit stark vom Wassergehalt ab. So liegt sie für die Verbindung 20a mit 0,5 N Dichloressigsäure bei einem Wassergehalt von 10% um mehr als vier Zehnerpotenzen niedriger als im absoluten Lösungsmittel (Wassergehalt 0,05 %). Aus der Figur 1 ist ersichtlich, dass der Fehler in der Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung (k), welcher sich aus der Unsicherheit im Wassergehalt des Lösungsmittels (+ 0,05%) ergibt, weniger als 5% des gemessenen k-Wertes ausmacht. Die in absolutem Acetonitril mit 0,5 N Dichloressigsäure gemessenen Halbwertszeiten der Indolisierung (Siehe Tabelle 4) ergeben daher ein wahres Mass für die unterschiedliche Reaktivität der Enhydrazine 20 gegenüber Säure.

In präparativen Versuchen wurde gezeigt, dass sich mit Dichloressigsäure in Acetonitril die Indole 11 in hoher Ausbeute bilden (Kolonne 2 in Tabelle 4). Ueberdies ergab sich, dass die Hydrazone 27c und 27f um mindestens zwei Grössenordnungen langsamer reagieren als die entsprechenden Enhydrazine 20c bzw. 20f. Das zeigt, dass die Säureamidbindung in Acetonitril auch beim Aldehydderivat 20f während der Indolisierung nicht gespalten wird.



- a) obere Ordinatenkala
b) untere Ordinatenkala

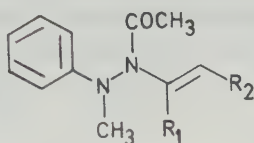
Figur 1: Indolisierung von 20a in Acetonitril mit 0,5 N Dichlor-essigsäure. Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_1 vom Wassergehalt des Lösungsmittels.

Es kann daher angenommen werden, dass sie auch bei der oben diskutierten Reaktion in iso-Propanol keiner Alkoholyse unterliegt.

Aus der Tabelle 4 ist ersichtlich, dass die Verbindungen 20 nach ihrer Reaktivität mit Säure in zwei Klassen zu unterteilen sind: Die von Ketonen sich ableitenden Enhydrazine 20a-e reagieren

Tabelle 4

Säurekatalysierte Indolbildung aus den Enhydrazinen 20 mit 0,5
N Dichloressigsäure in absolutem Acetonitril a)

20

 <u>20</u>	Präparative Versuche		Halbwertszeit $t_{\frac{1}{2}}$ bei 25°	K _{rel.}
	Reak.zeit	Indol b)		
a	15 Min./25°	85%	5 Sec.	540
b	15 Min./25°	89%	25 Sec.	108
c	15 Min./25°	80%	2 Sec.	1350
d	15 Min./25°	85%	2 Sec.	1350
e	15 Min./25°	91%	4 Sec.	675
f	60 Min./50°	69%	45 Min.	1
g	30 Min./50°	79%	15 Min.	3

a) Wassergehalt 0,05%

b) Isoliert durch Chromatographie

unter den Standardbedingungen innert weniger Sekunden, sie unterscheiden sich in ihrer Halbwertszeit nur wenig voneinander¹⁾. Zur zweiten Klasse gehören die Aldehydderivate 20f und 20g, welche mindestens 100 mal langsamer reagieren. Qualitativ ähnliche Reaktivitätsunterschiede zwischen Aldehyd- und Ketonderivaten zeigen sich, wie oben erwähnt, bei der durch Perchlorsäure katalysierten Indolisierung in iso-Propanol.

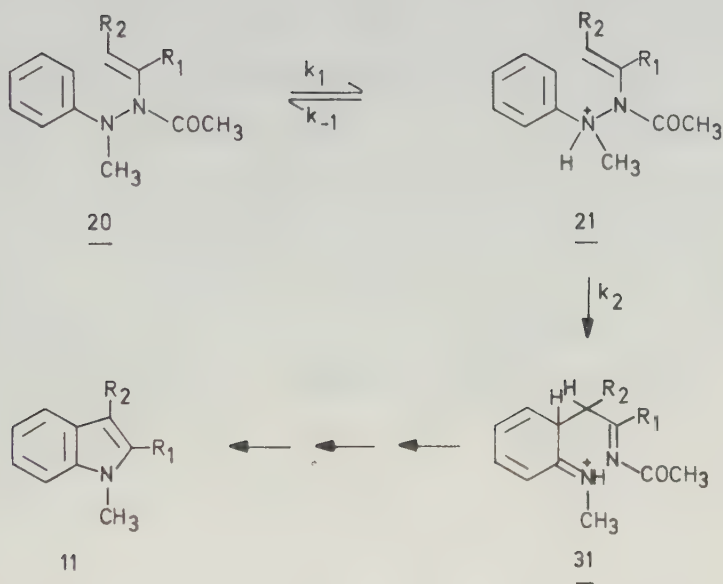
Wir nehmen an, dass in allen Beispielen im langsamsten, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Indolisierung eine ladungsinduzierte Umlagerung des protonierten Enhydrazins 21 erfolgt (vgl. Schema 10). Die Geschwindigkeit dieses Prozesses (k_2) dürfte, wie im Falle der entsprechenden thermisch induzierten Umlagerung der unprotonierten Verbindung 20, kaum von der Natur der Reste R_1 und R_2 abhängen. Die unterschiedliche Reaktivität der Verbindungen 20 gegenüber Säure führen wir auf deren unterschiedliche Basizität, d.h. auf die unterschiedliche Grösse der Gleichgewichtskonstante $K = \frac{k_1}{k_{-1}}$ des vorgelagerten Protonierungsgleichgewichtes zurück. Je stärker basisch das Enhydrazin 20, desto höher ist die Konzentration der protonierten Form 21 und desto grösser bei gleichbleibendem k_2 die Geschwindigkeit der Indolbildung²⁾.

1) Die hohe Säurelabilität der Ketonderivate 20 erklärt, weshalb Suvorov aus dem Methylphenylhydrazon von Butan-2-on mit Acetanhydrid und p-Toluolsulfonsäure nicht das Acetyl-enhydrazin sondern direkt das 1,2,3-Trimethylindol erhielt [7a].

2) Nach der steady state approximation ($k_1, k_{-1} \gg k_2$) wird

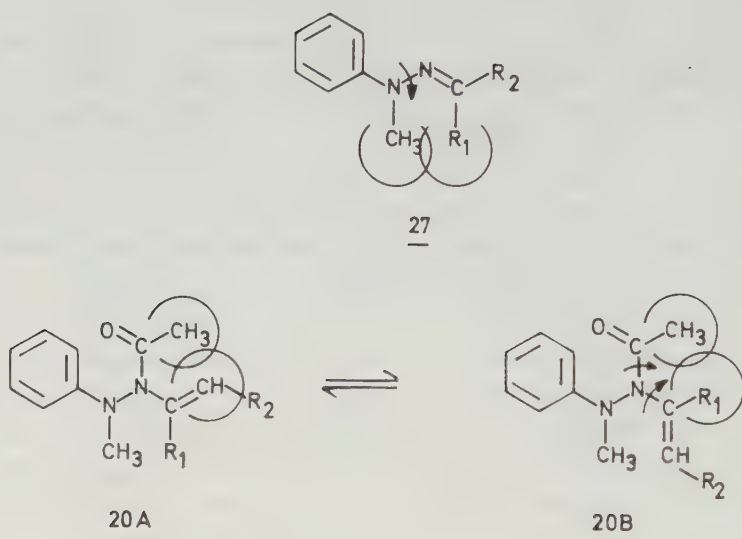
$$k = \frac{k_1}{k_{-1}} \cdot k_2 \cdot$$

Schema 10



Aus Arbeiten von Karabatsos ist bekannt, dass sich Methylphenylhydrazone von Aldehyden und von Ketonen 27 in ihren UV-, IR- und NMR-Spektren charakteristisch unterscheiden [25]. Diese Unterschiede lassen den Schluss zu, dass in den Ketonderivaten 27 ($R_1 \neq H$) im Gegensatz zu den Aldehydderivaten 27 ($R_1 = H$) das α -Stickstoffatom mit der NC-Doppelbindung nicht in Konjugation zu treten vermag. Sterische Wechselwirkung zwischen der N-Methylgruppe und dem Rest R_1 verunmöglicht in den Ketonderivaten 27 ($R_1 \neq H$) die zur Konjugation notwendige koplanare Konformation (vgl. Schema 11). Ein ähnlicher sterischer Effekt lässt sich für die Enhydrazine 20 erwarten. In den Aldehydderivaten 20 ($R_1 = H$) ist eine koplanare Konformation der Acetyl- und der Vinylgruppe am β -N-Atom möglich. In den Ketonderivaten 20 ($R_1 \neq H$) aber treten in beiden Konformationen 20A und 20B nicht-bindende Wechselwirkungen auf, was zur Folge hat, dass nicht beide Gruppen gleichzeitig mit dem β -N-Atom in Konjugation

Schema 11

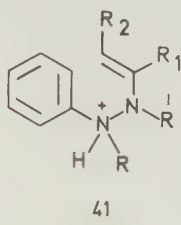
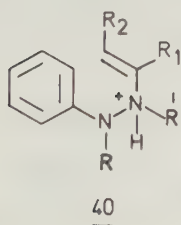


zu treten vermögen¹⁾. Die Basizität des β - und damit auch des α -N-Atoms wird demnach in Ketonderivaten weniger stark reduziert als in Aldehydderivaten.

Der erwähnte sterische Effekt dürfte von allen Ketonderivaten 20a-e im Cyclopentanonderivat 20b am wenigsten stark ausgeprägt sein. Diese Verbindung reagiert, wie der Tabelle 4 zu entnehmen ist, wirklich etwa 10 mal langsamer als die anderen Ketonderivate. Dies kommt einer indirekten Bestätigung der vorgeschlagenen Interpretation für die unterschiedliche Reaktivität der Verbindungen 20 glei

¹⁾ Die im NMR-Spektrum der Verbindung 20e beobachtete Aufspaltung der H Atome der Benzylgruppe in ein AB Signal kann als experimenteller Hinweis für deren nicht ebene Konformation gelten.

Unsere voranstehend beschriebenen Ergebnisse zusammenfassend, können wir feststellen, dass nicht nur Phenylhydrazone 27 [4] und N,N'-Dimethylphenyl-enhydrazine 9 [11] sondern auch N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-enhydrazine 20 unter Säurekatalyse Indole liefern. Die drei Verbindungsklassen unterscheiden sich jedoch in der Abhängigkeit ihrer Reaktivität von der Natur der Reste R_1 und R_2 : Für die Hydrazone 27 erfolgt Indolisierung umso rascher, je stärker die Verbindung eine Tendenz zur Enolisierung zeigt [4]. Enhydrazine 9 sind umso reaktiver je schwächer basisch das zum Stickstoff β -ständige Kohlenstoffatom ist [11]. Für die Acetyl-enhydrazine 20 schlussendlich läuft die Reaktivität gegenüber Säure parallel zur Basizität des am Benzolkern stehenden α -Stickstoffatoms. Für alle drei Verbindungsklassen ist anzunehmen, dass im ersten Schritt der zu Indol führenden Reaktionssequenz, die an einem der beiden N-Atome protonierte Form eines Enhydrazins 40 oder 41 eine rasche, ladungsinduzierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung eingeht.



1.3.4. Versuche zur Entwicklung neuer Methoden der Indolsynthese

Wir haben versucht, die am Schluss des voranstehenden Kapitels formulierte Erkenntnis der hohen Reaktivität N-protonierter Phenylalkenylhydrazine 40 oder 41 auf die Entwicklung neuer Verfahren zur Synthese des Indolkerns anzuwenden.

Bei einer ersten Versuchsreihe gingen wir davon aus, dass sich Salze von tertiären Aminen mit Mineralsäure bekanntlich an Acetylene addieren unter Bildung von quaternären Vinylammoniumsalzen [26]. Diese Reaktionsweise ist in Schema 12 am Beispiel der Herstellung von Neurin 42 [27] dargestellt.

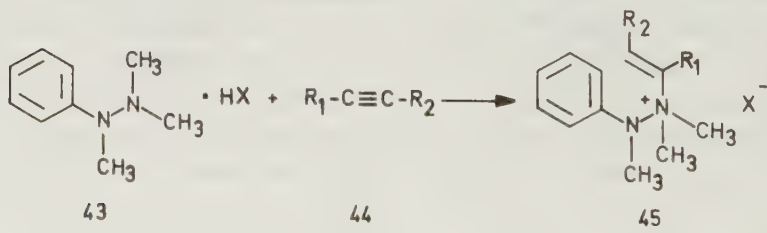
Schema 12



42

Es wurde versucht mit N,N,N'-Trimethylphenylhydrazin 43 eine gleichartige Additionsreaktion an verschiedene Acetylene 44 zu erzwingen (Schema 13). Bei dieser Reaktion sollten Indole entstehen,

Schema 13



	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>	<u>e</u>
R ₁	H	H	H	COOC ₂ H ₅	CH ₃
R ₂	COOCH ₃	COC ₆ H ₅	OCH ₃	COOC ₂ H ₅	N(C ₂ H ₅) ₂

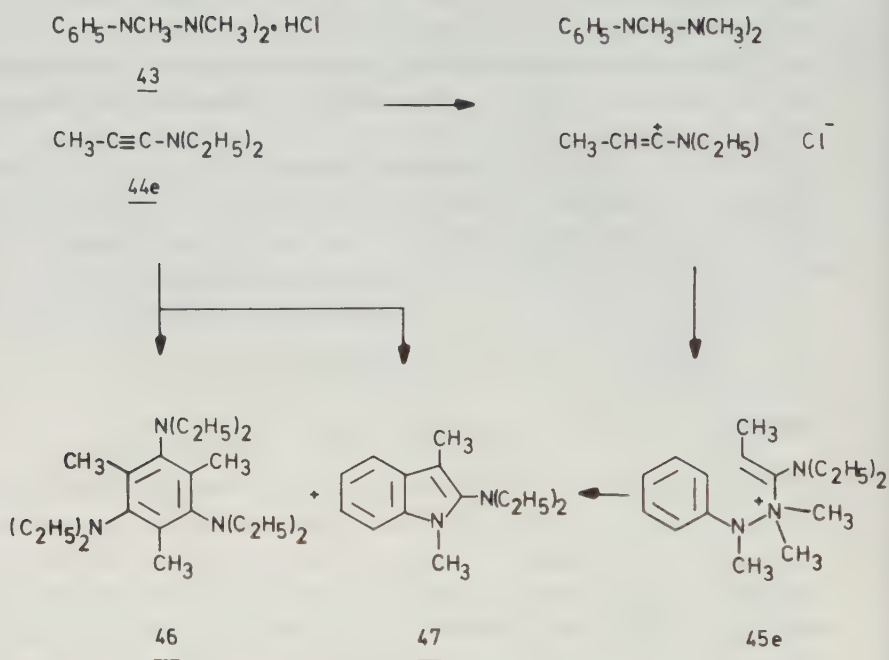
denn die als Primärprodukte zu erwartenden Vinylammoniumsalze 45 entsprechen in ihrer Struktur dem reaktiven, protonierten Enhydrazin 40.

Die Acetylene 44a-d wurden mit dem Hydrochlorid des Hydrazins 43 in Benzol oder Alkohol unter Rückfluss gehalten oder mehrere Stunden im Bombenrohr auf 100-150° erhitzt. Es zeigte sich, dass in keinem der Fälle die erwartete Umsetzung eintritt. Entweder blieben die Komponenten unverändert oder das Acetylen zersetzte sich bei der hohen Temperatur zu uneinheitlichen Gemischen. Beim Erhitzen von 43 mit Acetylendicarbonsäurediäthylester 44d auf 130° liess sich neben unverändertem Hydrazin ein Gemisch von Chlorfumar- und Chlor-maleinsäure-ester isolieren. Demnach ist in diesem Fall die Addition von Salzsäure an die Dreifachbindung vor der Addition des Hydrazins 43 bevorzugt.

Eine Ausnahme bildet das reaktive Acetylen 44e. Dieses liefert mit dem Hydrochlorid von 43 bereits bei 0° in Methylenchlorid zwei neue basische Produkte. Dem einen kommt auf Grund des NMR-Spektrums eine hochsymmetrische Struktur mit Diäthylamino- und aromatischen Methylgruppen in gleicher Zahl zu. Das Massenspektrum zeigt, dass es sich um das aromatische Trimere 46 des Acetylens 44e handelt. Das zweite zu 13% isolierte Produkt enthält den erwarteten Indolkern. Die Anordnung der Substituenten in der vorgeschlagenen Strukturformel 47 beruht allerdings nicht auf einem chemischen oder spektroskopischen Beweis, sondern auf dem Bildungsmechanismus (Schema 14).

Aus den geschilderten Resultaten kann geschlossen werden, dass der erwartete, zu Indol führende Reaktionsverlauf nicht allgemein realisierbar ist, denn die im ersten Schritt erforderliche Addition von 43 an eine Dreifachbindung tritt nur bei hochreaktiven Acetylenen wie 44e ein.

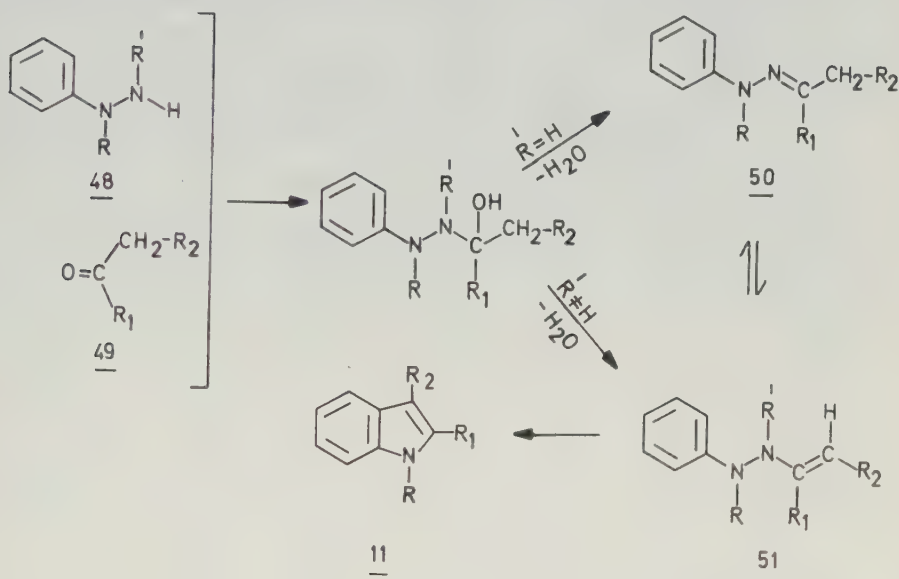
Schema 14



Die zweite Versuchsreihe zur Synthese des Indolkerns geht von der Ueberlegung aus, dass bei der Reaktion nach Fischer (Schema 15; R,R' = H in Formeln 48-51) ein langsam sich einstellendes und ungünstig gelegenes Gleichgewicht zwischen dem Hydrazone 50 und dem tautomeren Enhydrazin 51 der eigentlichen, zu Indol führenden Umlagerung des Enhydrazins 51 vorgelagert ist. Bei der Reaktion von Carbonylverbindungen 49 mit N'-Methyl- oder N,N'-Dimethyl-N-phenylhydrazin 48 (R = H, R' = CH₃ oder R,R' = CH₃) sollte sich das zur Umlagerung befähigte Enhydrazin 51 als erstes und einziges Kondensa-

tionsprodukt bilden. Wir erwarten daher, dass sich aus den erwähnten Hydrazinen und Carbonylverbindungen in Gegenwart von Säure

Schema 15



Indole in einem Arbeitsgang leicht und in besserer Ausbeute bilden dürften als nach der üblichen Methode durch Erhitzen von Hydrazonen 50 mit Säure.

Wir haben die Carbonylverbindungen 49a-h (Siehe Tabelle 5) mit dem Hydrochlorid von N'-Methyl-N-phenylhydrazin 48 (R = H, R' = CH₃) in Alkohol zum Rückfluss erhitzt. In allen Fällen liess sich nach kurzer Zeit neben Methylaminhydrochlorid das erwartete Indol in praktisch quantitativer Ausbeute isolieren. Unter gleichen Bedingungen entstehen aus dem Hydrobromid des N,N'-Dimethyl-N-phenylhydrazins 48 (R, R' = CH₃) mit denselben Carbonylverbindungen die entsprechenden N-Methyl-indole in gleich hoher Ausbeute (Tabelle 5).

Tabelle 5

Bildung von Indol aus Phenylhydraziniumsalzen 48 und Carbonylverbindungen 49 in Alkohol unter Rückfluss^{a)}

Beobachtungen 49 in Äthanol unter Rückfluss

$$\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{N}-\text{N}-\text{H} \\ | \\ \text{R} \end{array} \cdot \text{HX} + \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{R}_2 \\ | \\ \text{O}=\text{C}-\text{R}_1 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}_2 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{N} \\ | \\ \text{R} \end{array} + \text{RNH}_2 \cdot \text{HX}$$

48

a) Molverhältnis Phenylhydrazin:Carbonylverbindung = 1,0 : 1,2;
Konzentration: ca. 0,2 molar.

b) iso-Propanol als Lösungsmittel.

c) Die Reaktionszeiten geben an, nach wieviel Zeit die UV-spektroskopisch bestimmte Indolmenge nicht mehr weiter zunimmt.

d) Die Ausbeute berechnet sich für isoliertes und chromatographisch gereinigtes Indol vom richtigen Smp. auf eingesetztes Phenylhydrazin.

Es könnte somit scheinen, dass hiermit eine verbesserte Modifikation der üblichen Indolsynthese nach Fischer gelungen ist. Dies trifft jedoch nur beschränkt zu, denn es zeigte sich unerwarteterweise, dass Indole auch entstehen, wenn Carbonylverbindungen mit dem Hydrochlorid des unsubstituierten Phenylhydrazins 48 ($R, R' = H$) in Alkohol unter Rückfluss erhitzt werden. Die Reaktionszeit ist zwar länger und die Ausbeute in gewissen Beispielen etwas niedriger (vgl. Tabelle 5 Kolonne 3) als bei Verwendung N'-methylierter Phenylhydrazine.

Eine Umsetzung mit N'-Methyl-N-phenylhydrazin statt mit der unsubstituierten Verbindung dürfte nur dann empfehlenswert sein, wenn kostbare Carbonylverbindungen in die Indole überzuführen sind oder wenn, wie etwa beim Butyraldehyd (Siehe Tabelle 5), der Weg über das Hydrazon 50 nur eine geringe Ausbeute liefert.

1.4. Experimenteller Teil

1.4.1. Allgemeines

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Universität Basel (Leitung Herr E. Thommen) ausgeführt.

Die Infrarot-Spektren wurden auf einem Beckmann IR-8, die Elektronenspektren auf einem Beckmann-Spektrometer Modell DB aufgenommen.

Die 60-MHz-NMR-Spektren wurden im Spektrallabor des Instituts für Organische Chemie der Universität Basel auf einem Varian A-60 NMR-Spektrometer, die 100 MHz-NMR-Spektren am Institut für Physikalische Chemie der Universität Basel auf einem Varian HR-100 aufgenommen.

Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt in ppm (δ) bezogen auf Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard. Die Aufspaltung der Signale wird mit den Buchstaben s, d, t, q, m, br., für Singlett, Dublett, Triplet, Quartett, Multiplet, breit angegeben.

Die Massenspektren wurden im Physikalisch-Chemischen Institut auf einem Massenspektrometer der Firma Perkin-Elmer, Typ RMU 7 aufgenommen (Ionisationspotential 70 eV).

1.4.2. Umsetzung von Cyclohexanon-N-methylphenylhydrazon mit Acetylchlorid und Triäthylamin

In einem 350 ml Sulfierkolben werden 4,1 g (20 mMol) Cyclohexanon-N-methylphenylhydrazon 27a und 12 ml (8,8 g = 87 mMol) Triäthylamin in 150 ml abs. Benzol vorgelegt. 5,0 ml (5,5 g = 70 mMol) Acetylchlorid werden in 50 ml Benzol innert 30 Min. zugetropft. Danach wird das Gemisch während einer Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird die Lösung zuerst dreimal mit Wasser und dann mit 2N-Sodalösung gewaschen, über Pottasche getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Es verbleiben 5,25 g gelbes, semikristallines Produkt. Umkristallisation aus Aether liefert 3,75 g (66%) farblose Nadeln vom Smp. 133,5-135⁰.

UV(C₂H₅OH) : $\lambda_{\max}$ 236(18 000) nm (ϵ)

IR(KBr) : 1657, 1663 cm⁻¹

NMR(CCl₄) : 1,2-2,2 m br., 9H; 2,04 d, 3H und
5,25 q, 1H(J = 0,9 Hz); 2,7 br. 1H;
3,35 s, 3H; 6,6-7,3 m, 5H (aromatische H)

MS : M⁺: 286 (2,5), 202 (68), 159 (13), 120 (23),
107 (100), 106 (65), 77 (69), m/e (%)

C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ (286,35)	Ber. C 71,64	H 7,94	N 9,76 %
	Gef. C 71,39	H 7,75	N 9,79 %

1.4.3 N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-N'-alkenylhydrazine 20

In einem 350 ml Sulfierkolben werden 20 mMol N-Methyl-N-phenylhydrazon 27¹⁾ in einem Gemisch von 150 ml absolutem Benzol und 50 ml

¹⁾ Diese Verbindungen sind in der Literatur beschrieben 27a, f: [28]; 27b, c: [11]; 27d: [29]; 27e: [30]; 27g: [31].

trockenem Pyridin vorgelegt. Bei 0° werden unter Stickstoff 10 ml (11,2 g, 140 mmol) Acetylchlorid in 50 ml Benzol innert 30 Min. zugeotropft. Die Lösung wird einige Zeit auf dem Dampfbad erhitzt. Anschliessend wird dreimal mit Wasser und dann mit 2N-Sodalösung gewaschen, über Pottasche getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an 150 g Kieselgel liefert durch Elution mit Benzol/Aether (75:25) N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-N'-alkenylhydrazin welches durch Destillation am Hochvakuum oder durch Umkristallisation gereinigt wird.

1.4.3.1. N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-N'-cyclohexenylhydrazin (20a)

Reaktionsbedingungen: 60 Min. auf Dampfbad

Ausbeute 3,08 g (63%), farbloses Öl, Sdp. 110-115°/0,02 Torr.

UV (Decalin) : $\lambda_{\max}$ 240 (16 200); 286 (2 000); nm (ϵ).

IR (Film) : 1675 cm^{-1}

NMR (CCl_4) : 1,5-1,9 m, 4H und 1,95-2,4 m, 4H ($-(\text{CH}_2)_4-$);
1,95 s, 3H ($\text{CO}-\text{CH}_3$); 3,14 s, 3H ($\text{N}-\text{CH}_3$);
5,54 t br., 1H ($J = 3\text{Hz}$) ($-\text{C}=\text{CH}-$);
6,5-7,2 m, 5H (aromatische H)

MS : M^+ : 244(6), 201(7), 185(44), 167(11), 157(100),
115(15), 107(60), 106(73), 77(54), 59(21),
m/e (%)

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (244,31)	Ber. C 73,73	H 8,25	N 11,47%
	Gef. C 73,47	H 8,38	N 11,74%

1.4.3.2. N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-N'-cyclopentenylhydrazin (20b)

Reaktionsbedingungen: 60 Min. auf Dampfbad

Ausbeute 3,96 g (86%), farbloses Öl, Sdp. 120-125°/0,05 Torr.

Nach längerem Stehen bei -20° erstarrt das Produkt. Umkristallisation aus Petroläther liefert farblose kubische Kristalle von Smp. $48-49^{\circ}$.

UV (Decalin) : $\lambda_{\max}$ 240 (20 000); 288 (2 200); nm (ϵ)

IR (Film) : 1688, 1638 cm^{-1}

NMR (CCl_4) : 1,7-2,1 m, 6H ($-(\text{CH}_2)_3-$); 1,98 s, 3H ($\text{CO}-\text{CH}_3$);
3,22 s, 3H ($\text{N}-\text{CH}_3$); 5,35 t br., 1H ($J = 2\text{Hz}$)($-\text{C}=\text{CH}-$);
6,5-7,3 m, 5H (aromatische H)

MS : M^+ : 230 (19), 187 (28), 171 (100), 159 (17),
144 (21), 126 (19), 107 (46), 106 (63), 59 (16),
m/e (%)

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (230,31)	Ber. C 73,28	H 8,10	N 11,97 %
	Gef. C 73,01	H 7,88	N 12,17 %

1.4.3.3 N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-N'-(1-äthyl)-propenylhydrazin (20c)

Reaktionsbedingungen: 30 Min. auf Dampfbad

Ausbeute 3,75 g (81%), farblose Flüssigkeit, Sdp. $95-100/0,02$ Torr.

UV (Decalin) : $\lambda_{\max}$ 242 (18 600); 285 (2 300); nm (ϵ)

IR (Film) : 1676 cm^{-1}

NMR (CCl_4) : 1,11 t, 3H und 2,26 q, 2H ($J = 7\text{Hz}$)($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$);
1,70 d, 3H und 5,26 q, 1H ($J = 7\text{Hz}$)($-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$);
2,00 s, 3H ($\text{CO}-\text{CH}_3$); 3,13 s, 3H ($\text{N}-\text{CH}_3$);
6,6-7,3 m, 5H (aromatische H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (232,32)	Ber. C 72,38	H 8,68	N 12,06 %
	Gef. C 72,64	H 8,84	N 12,25

1.4.3.4. N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-N'-(1-benzyl-2-phenyl)-
äthenylhydrazin (20e)

Reaktionsbedingungen: 15 Min. auf Dampfbad

Ausbeute 5,4 g (76%), blassgelbes Harz. Reinigung durch Dickschicht-
chromatographie.

UV (Decalin) : $\lambda_{\max}$ 243 (22 800); 280 (11 600); nm (ϵ)

IR (Film) : 1685, 1643 cm^{-1}

NMR (CCl_4) : 1,92 s, 3H ($\text{CO}-\text{CH}_3$); 2,86 s, 3H ($\text{N}-\text{CH}_3$);
3,89 d und 3,92 d, 2H ($J = 15\text{Hz}$)($\text{C}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_5$,
AB System); 6,5-7,4 m, 16H ($-\text{C}=\text{CH}-$ und
aromatische H).

MS : M^+ : 356 (17), 314 (5), 313 (6), 297 (5), 251 (1),
196 (28), 107 (28), 106 (38), 91 (100),
86 (65), 84 (96), 77 (27), 59 (14), m/e (%)

1.4.3.5. N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-N'-butenylhydrazin (20f)

Reaktionsbedingungen: 30 Min. auf Dampfbad

Ausbeute 2,93 g (67%), farblose Flüssigkeit, Sdp. $90-95^0/0,02$ Torr.

UV (Decalin) : $\lambda_{\max}$ 238 (22 100); 288 (2 200); nm (ϵ)

IR (Film) : 1687, 1669 cm^{-1}

NMR (CCl_4) : 0,9 t, 3H ($J = 7\text{Hz}$)($\underline{\text{CH}_3}-\text{CH}_2-$); 1,8-2,2 m, 2H
($\text{CH}_3-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{CH}$); 1,92 s, 3H ($\text{CO}-\text{CH}_3$); 3,21 s,
3H ($\text{N}-\text{CH}_3$); 4,75 2xt, 1H ($J = 15\text{Hz}$, $J = 7\text{Hz}$)
($\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{N}$)
6,94 d, 1H ($J = 15\text{Hz}$)($-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{N}$); 6,4-7,3 m, 5H
(aromatische H).

$C_{13}H_{18}N_2O$ (218,29) Ber.	C 71,52	H 8,31	N 12,83 %
Gef.	C 71,76	H 8,47	N 12,57 %

1.4.3.6. N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-N'-(2-phenyl)-äthylenhydrazin (20g)

Reaktionsbedingungen: 15 Min. auf Dampfbad

Ausbeute 4,90 g (88%), blassgelbes Harz. Nach längerem Stehen bei -20° erstarrt dieses. Umkristallisation aus Petroläther liefert farblose Würfel von Smp. $82-83^{\circ}$.

UV (Decalin) : $\lambda_{\max}$ 226 (17 800); 238 (17 600); 284 (21 100);
nm (ϵ)

IR (Film) : 1687, 1645 cm^{-1}

NMR (CCl_4) : 1,98 s, 3H(CO-CH₃); 3,25 s, 3H (N-CH₃);
5,65 d, 1H und 7,76 d, 1H (J = 15Hz)(-CH=CH-N);
6,5-7,3 m, 10H (aromatische H);

MS : M^+ : 266 (42), 224 (39), 223 (84), 207 (5), 196 (30)
118 (70), 107 (39), 106 (100), 91 (40), 77 (61)
59 (5), m/e (%)

$C_{17}H_{18}N_2O$ (266,32) Ber.	C 76,66	H 6,81	N 10,52 %
Gef.	C 76,73	H 6,93	N 10,25 %

1.4.3.7. N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-N'-2-(3,4-dihydro)-naphthylhydrazin (20d) und N-Methyl-N-phenyl-N'-2-(1-acetyl-3,4-dihydro)-naphthylhydrazin (30)

Eine Lösung von 1,5 g (12,3 mMol) frisch destilliertem N-Methyl-N-phenylhydrazin und 1,85 g (12,3 mMol) β -Tetralon in 50 ml Benzol wird unter Stickstoff während einer Stunde bei Zimmertemperatur

gerührt. Anschliessend wird am Vakuum eingeeengt und während drei Stunden bei 30° und 0,02 Torr getrocknet. Das rohe β -Tetralon-N-methylphenylhydrazon 27d wird in 100 ml abs. Benzol und 30 ml trockenem Pyridin aufgenommen. Bei 0° wird eine Lösung von 5,0 ml (5,5 g, 70 mMol) Acetylchlorid in 50 ml Benzol zugetropft und das Gemisch während 90 Min. bei Zimmertemperatur gerührt. Anschliessend wird dreimal mit Wasser und dann mit 2N-Sodalösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbleibende ölige Rückstand (5,58 g) wird an 180 g basischem Alox (Merck, Akt. II-III) chromatographiert. Mit Benzol werden 850 mg gelbliche Kristalle eluiert. Umkristallisation aus Alkohol liefert 672 mg (23%) 5,6-Dihydro-7-methylbenzolc]carbazon (11d) als farblose Plättchen von Smp. 131-134° (Lit. [11]: Smp. 132-134°). Weitere Elution mit Benzol/Aether liefert 458 mg (12%) N-Methyl-N-phenyl-N'-2-(1-acetyl-3,4-dihydro)-naphthylhydrazin (30) vom Smp. 107-112°. Umkristallisation aus Alkohol ergibt farblose Nadeln von Smp. 110-112°.

UV (C_2H_5OH) : λ_{max} 239 (14 400); 272 (18 100); 346 (11 000);
nm (ϵ)

IR (CCl_4) : 1595, 1570, 1550 cm^{-1}

NMR (CCl_4) : 2,36 s, 3H ($CO-CH_3$); 2,62 s, 4H($-(CH_2)_2-$);
3,20 s, 3H ($N-CH_3$); 6,7-7,3 m, 9H (aromatische
12,5 s br., 1H ($-NH-$))

MS : M^+ : 292 (100), 249 (58), 233 (5), 186 (41),
185 (35), 145 (54), 115 (36), 107 (39),
106 (41), m/e (%)

$C_{19}H_{20}N_2O$ (292,38) Ber.	C 78,05	H 6,90	N 9,58 %
Gef.	C 78,05	H 7,05	N 9,30 %

Mit Benzol/Aether (75:25) werden 370 mg (9%) N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-N'-2-(3,4-dihydro)-naphthylhydrazin (20d) als blassgelbes

Harz eluiert. Reinigung durch Dickschichtchromatographie liefert farbloses, nach DC einheitliches Harz, welches die folgenden analytischen Daten zeigt:

UV (Decalin)	: λ_{max} 233 (17 500); 291 (15 200); nm (ϵ)
IR (Film)	: 1680, 1632 cm^{-1}
NMR (CCl_4)	: 2,02 s, 3H ($\text{CO}-\text{CH}_3$); 2,2-3,0 m, 4H($-(\text{CH}_2)_2-$); 3,25 s, 3H ($\text{N}-\text{CH}_3$); 6,20 s, 1H ($-\text{C}=\text{CH}-$); 6,5-7,4 m, 9H (aromatische H)
MS	: M^+ : 292 (61), 249 (77), 233 (17), 187 (28), 186 (22), 145 (100), 117 (100), 107 (50), 106 (44), 84 (88), 77 (55), m/e (%)

Schliesslich werden mit Essigester 556 mg farblose Kristalle eluiert. Smp. nach Umrkristallisation aus Wasser: 102-104⁰, Misch-Smp. mit authentischem Acetanilid 100-104⁰.

1.4.4. Indolbildung aus Enhydrazinen 20a-20g

A. Thermische Indolisierung in Lösung

Eine Lösung von ungefähr 1,5 mMol Enhydrazin 20 in Decalin wird unter Stickstoff auf $170^{\circ} \pm 1^{\circ}$ erhitzt. Nach 2 bis 6 Stunden wird das Lösungsmittel bei 0,01 Torr und 30° entfernt und der Rückstand an der 50-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Elution mit Benzol-Petroläther (1:1) liefert praktisch reines Indol (vgl. Tabelle 6, Kolonne 1).

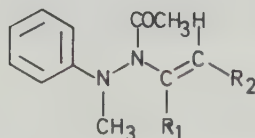
B. Thermische Indolisierung ohne Lösungsmittel

Das Enhydrazin wird im Bombenrohr unter Luftabschluss auf $170^{\circ} \pm 1^{\circ}$ erhitzt. Nach 2 bis 6 Stunden wird das Reaktionsprodukt an der 50-fachen Menge Kieselgel chromatographiert, wobei sich das Indol mit Benzol/Petroläther (1:1) eluieren lässt (vgl. Tabelle 6, Kolonne 2). Methylanilin wird mit Benzol eluiert.

C. Säurekatalysierte Indolbildung

Das Enhydrazin wird in einer 0,5 molaren Lösung wasserfreier Dichloressigsäure in absolutem Acetonitril gelöst. Nach 15-60 Min. bei 25° bzw. 50° (vgl. Tabelle 6) wird mit fester Pottasche versetzt und während 15 Min. gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in Äther aufgenommen. Vom unlöslichen Anteil (Salze und Acetamid) wird abfiltriert. Das Filtrat wird nach dem Einengen an der 50-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol/Äther (1:1) wird praktisch reines N-Methylindol eluiert (vgl. Tabelle 6, Kolonne 3).

Tabelle 6

Indolbildung aus den Enhydraziden 20a-20g20

R ₁	<u>11</u>	R ₂	Methode A		Methode B		Methode C	
			Reak. zeit	Ausb.	Reak. zeit	Ausb.	Reak. zeit	Ausb.
			Std.		Std.		Min./°C	
a	-(CH ₂) ₄ -		6	55%	6	52%	15/25 ⁰	85%
b	-(CH ₂) ₃ -		3,5	48%	3	51%	15/25 ⁰	89% ^{a)}
c	-C ₂ H ₅ , -CH ₃		3	40%	3	49%	15/25 ⁰	80%
d	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -		--	--	2,5	14%	15/25 ⁰	85% ^{a)}
e	-CH ₂ -C ₆ H ₅ , -C ₆ H ₅		4	17%	2,5	19,5%	15/25 ⁰	91% ^{a)}
f	-H, -C ₂ H ₅		6	54%	6	59%	60/50 ⁰	69%
g	-H, -C ₆ H ₅		3	12,5%	2,5	27%	30/50 ⁰	79%

a) Die Ausbeute wurde UV-spektroskopisch bestimmt.

1.4.5. N,N'-Dimethyl-N-phenylhydrazin ¹⁾

In einem 2,5 l Sulfierkolben werden 175 g (1,28 Mol) N'-Formyl-N-phenylhydrazin [32] in 650 ml 45% NaOH gelöst. Unter Rühren werden 406 g (2,5 Mol) Dimethylsulfat so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 30° steigt. Danach wird die Lösung bei Zimmertemperatur über Nacht weiter gerührt. Das aus der wässriger Phase sich abscheidende braune Öl wird in Äther aufgenommen, über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Destillation unter Stickstoff bei 160-165°/15 Torr liefert 152 g (72%) N,N'-Dimethyl-N'-formyl-N-phenylhydrazin als gelbes Öl.

UV (C₂H₅OH) : $\lambda_{\max}$ 234 (11 800); 277 (1 500); nm (ϵ)

IR (Film) : 1680, 760, 695 cm⁻¹

NMR (CCl₄) : 2,84 s, 3H (C₆H₅-NCH₃-); 3,10 s, 3H (CO-NCH₃);
6,6-7,4 m, 5H (aromatische H); 8,20 s,
1H (N-CHO).

150 g des oben beschriebenen Öls werden mit 150 ml Äthanol und 300 ml konz. Salzsäure versetzt und 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wird die Lösung mit 25% NaOH alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit Wasser und mit 2N-Sodalösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Durch Destillation über eine 30 cm Drehbandkolonne bei 54-55°/0,09 Torr werden 76 g (61%) N,N'-Dimethyl-N-phenylhydrazin erhalten (Lit. [33]).

¹⁾ Vgl. Dissertation A. Grieder [11] Seite 23.

93-94°/7 Torr).

UV (C_2H_5OH) : λ_{max} 247 (10 900); 287 (1 500); nm (ϵ)

IR (Film) : 3320, 1505, 755, 695 cm^{-1}

NMR (CCl_4) : 2,49 s, 3H (N-NH- $\underline{CH_3}$); 2,88 s, 3H (Ar- $\underline{NCH_3}$ -N);
6,4-7,3m, 5H (aromatische H); 3,15 s br.,
1H (N- $\underline{NH}$ -)

8,2 g des destillierten Produktes werden in 10 ml abs. Aethanol gelöst und bei 0° mit 10 ml 6,5 N äthanolischer HBr versetzt. Das in farblosen Blättchen ausgefallene N,N'-Dimethyl-N-phenylhydrazinhydrobromid wird aus Aethanol/Aether umkristallisiert und schmilzt bei 114-116° (9,4 g 77%).

UV (C_2H_5OH) : λ_{max} 232 (4 800); nm (ϵ)

NMR (CCl_4) : 2,72 s, 3H (N- $\overset{+}{NH_2}$ - $\underline{CH_3}$); 3,36 s, 3H (Ar- $\underline{NCH_3}$ -N);
7,1-7,7 m, 5H (aromatische H); 9,2 s br.,
2H (N- $\overset{+}{NH_2}$ - $\underline{CH_3}$)

$C_8H_{13}N_2Br$ (217,10)	Ber. C 44,25	H 6,04	N 12,90 %
	Gef. C 44,48	H 6,00	N 12,92 %

1.4.6. N,N,N'-Trimethylphenylhydrazin-hydrochlorid

In einem 0,5 l Sulfierkolben werden 11,4 g (110 mMol) $LiAlH_4$ in 100 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei 0-5° werden unter Stickstoff 14,5 g N,N'-Dimethyl-N'-formyl-N-phenylhydrazin in 100 ml abs. Tetrahydrofuran innert 30 Min. zugetropft. Danach wird die Lösung während einer Stunde zum Sieden erhitzt und anschliessend auf 0° abgekühlt. Man gibt unter starkem Rühren zuerst 150 ml mit H_2O gesättigten Aether, darauf 20 ml 2N-NaOH und zuletzt 30 ml Wasser zu. Nach 15 Min. unter Rühren wird vom Niederschlag abfiltriert, das Filtrat mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Durch Destillation des Rückstandes bei

100-105° und 12 Torr werden 9,25 g (70%) N,N,N'-Trimethylphenylhydrazin als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten (Lit. [34]: 102-104°/12 Torr).

UV (C₂H₅OH) : $\lambda_{\max}$ 247 (12 300); 288 (1 600); nm (ϵ)
 IR (Film) : 2790, 1600, 1495, 845, 750, 695 cm⁻¹
 NMR (CCl₄) : 2,42 s, 6H (N-N(CH₃)₂); 2,70 s, 3H (Ar-NCH₃); 6,4-7,3 m, 5H (aromatische H)

In 15 ml Aether werden 1,5 g (10 mMol) Trimethylphenylhydrazin bei 0° mit gesättigter ätherischer HCl-Lösung versetzt. Das Hydrochlorid fällt in farblosen Nadeln aus, welche nach Umkristallisation aus Aethanol/Aether bei 128-130° (Zers.) schmelzen. Ausbeute 1,52 g (81%)

UV (C₂H₅OH) : $\lambda_{\max}$ 243 (12 800); 290 (1 600); nm (ϵ)
 NMR (CD₃)₂SO) : 2,74 s, 6H (N-NH⁺-(CH₃)₂); 3,05 s, 3H (Ar-NCH₃-N); 7,1-7,6 m, 5H (aromatische H); 7,9 s br., 1H (-NH-).

C ₉ H ₁₅ N ₂ Cl (186,66)	Ber. C 57,74	H 8,36	N 15,11 %
	Gef. C 57,90	H 8,10	N 15,01 %

1.4.7. 1,3,5-Tris-(diäthylamino)-mesitylen(46) und 2-Diäthylamino-1,3-dimethylindol(47)

Zu einer Lösung von 1,70 g (9,1 mMol) N,N,N'-Trimethylphenylhydrazin-hydrochlorid 43 in 25 ml Methylenchlorid wird bei 0° unter Stickstoff innert 15 Min. 1,2 g (10 mMol) 1-Diäthylamino-1-propin (44e) [35] in 25 ml Methylenchlorid zugetropft. Die Lösung wird über Nacht bei 0° stehen gelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wird der Rückstand an 45 g Kieselgel chromatographiert. Mit Petroläther-Aether (99:1) werden 270 mg (9%) 1,3,5-Tris-(diäthylamino)-mesitylen (46) als gelbe Flüssigkeit vom Sdp. 110-112°/2 Torr eluiert.

UV (C_2H_5OH)	: λ_{max} 270 sch. (13 700); nm (ϵ)
IR (Film)	: 1555, 1450 cm^{-1}
NMR (CCl_4)	: 1,05 t, 18H und 3,10 q, 12H (J = 7Hz) ($-N(CH_2-CH_3)_2$); 2,16 s, 9H (Ar- CH_3)
MS	: M^+ : 333 (56), 318 (100), 304 (66), 216 (35), 117 (12), m/e (%)

Mit Petroläther-Aether (95:5) werden 310 mg gelbes Öl eluiert. Destillation im Kugelrohr bei 90-100° und 0,1 Torr liefert daraus 255 mg (13%) 2-Diäthylamino-1,3-dimethylindol (47) als farblose Flüssigkeit.

UV (C_2H_5OH)	: λ_{max} 288 (6 400); 255 (28 300); nm (ϵ)
IR (Film)	: 1570, 740 cm^{-1}
NMR (CCl_4)	: 1,00 t, 6H und 3,20 q, 4H (J = 7Hz) ($-N(CH_2-CH_3)_2$); 2,25 s, 3H (CH_3-C3); 3,55 s, 3H (N- CH_3); 6,7-7,3 m, 4H (aromatische H)

$C_{14}H_{20}N_2$ (216,30)	Ber. C 77,73	H 9,32	N 12,95 %
	Gef. C 77,92	H 9,34	N 12,72 %

Mit Petroläther-Aether (75:25) werden 725 mg (57%) N,N,N'-Tri-methylphenylhydrazin zurückgewonnen.

1.4.8. Bildung substituierter Indole aus Carbonylverbindungen mit verschiedenen Phenylhydrazinen und Säure

A. Aus N'-Methyl-N-phenylhydrazin-hydrochlorid

Eine Lösung von 1,6 g (10 mMol) N'-Methyl-N-phenylhydrazin-hydrochlorid [36] in 50 ml iso-Propanol und 12,0 mMol Carbonylverbindung wird unter Rückfluss gekocht. Nach vollständigem Umsatz (keine Änderung der UV Absorption) wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt, 100 ml Wasser zugegeben und mit Aether extrahiert. Die ätherische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, eingeeengt und der Rückstand an der 50-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol-Petroläther (1:1) wird praktisch reines Indol eluiert (vgl. Tabelle 5 Seite 38). Die wässrige Phase wird zur Trockne eingeeengt, und der Rückstand in wenig Aethanol aufgenommen. Nach Zugabe von Aether fällt farbloses Methylamin-hydrochlorid aus, welches nach Umkristallisation aus Aethanol/Aether bei 226-228° schmilzt.

B. Aus Phenylhydrazin-hydrochlorid

1,5 g (10 mMol) Phenylhydrazin-hydrochlorid und 12,0 mMol Carbonylverbindung werden umgesetzt wie unter 1.4.8.A. (vgl. Tabelle 5 Seite 38).

C. Aus N,N'-Dimethyl-N-phenylhydrazin-hydrobromid

2,2 g (10 mMol) N,N'-Dimethyl-N-phenylhydrazin-hydrobromid und 12,0 mMol Carbonylverbindung werden umgesetzt wie unter 1.4.8.A. (vgl. Tabelle 5 Seite 38).

Tabelle 7: Identifikation der substituierten Indole

Indol 11		R = H		R = CH ₃	
		Smp.	Lit.	Smp.	Lit.
a)		117-119 ⁰	[47]	50-52 ⁰	[43]
b)		106-108 ⁰	[37]	43-44 ⁰	[37]
c)		65 - 66 ⁰	[38]	Sdp.: 65-70 ⁰ /0,01 Torr	[44]
h)		44 - 46	[39]	a)	-
d)		98 - 100 ⁰	[40]	133-134 ⁰	[11]
e)		101-102 ⁰	[30]	129-130 ⁰	[7c]
f)		41 - 43 ⁰	[41]	Sdp.: 60 ⁰ /0,02 Torr	[45]
g)		87 - 89 ⁰	[42]	67 - 68 ⁰	[31]
i)		-	-	97 - 98 ⁰	[46]

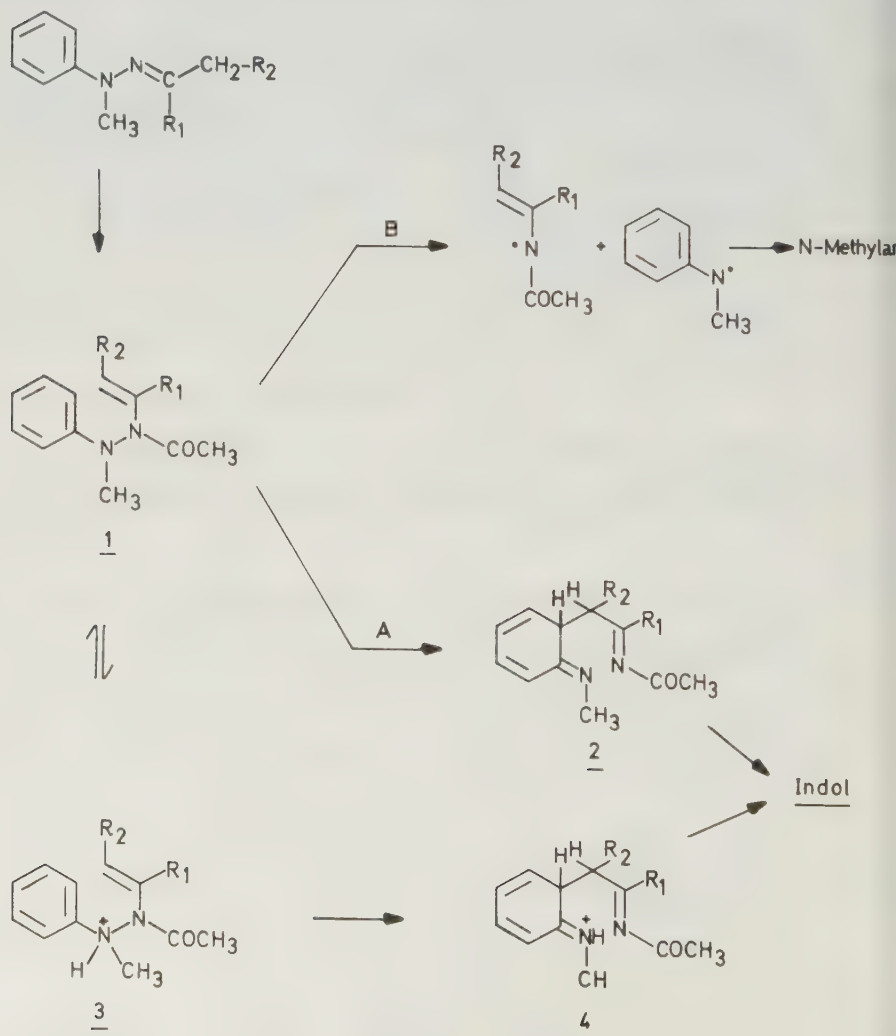
a) Sdp. 120-125⁰/0,1 Torr

C₁₄H₁₉N (201,29) Ber. C 83,34 H 9,53 N 6,80%
Gef. C 83,53 H 9,51 N 6,96%

1,3,5-Trinitrobenzoladdukt (aus Aethanol): rote Nadeln Smp. 89⁰.

1.5. Zusammenfassung

Aus Methylphenylhydrazonen und Acetylchlorid in Pyridin bilden sich N-Methyl-N-phenyl-N'-acetyl-enhydrazine der Struktur 1. Diese Verbindungen dienen als Modellsubstanzen, an welchen die zu substituierten Indolen führende thermische und durch Säure katalysierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung studiert wird.



Beim Erhitzen auf 170° bildet sich aus allen Verbindungen 1 mit ähnlicher Geschwindigkeit das entsprechende Indol neben N-Methylanilin. Dies weist darauf hin, dass die zum Indolvorläufer führende [3,3]-sigmatrope Umlagerung von 1 (Weg A) in Konkurrenz steht mit der Homolyse der N-N-Bindung (Weg B).

Mit Säure liefern die Enhydrazine 1 bei Zimmertemperatur rasch und fast quantitativ Indole. Die Ketonderivate ($R_1 \neq H$) reagieren hierbei 100-1000 mal rascher als die Aldehydderivate 1 ($R_1 = H$). Die unterschiedliche Reaktivität der Verbindungen 1 wird auf deren unterschiedliche Basizität zurückgeführt. Bei gleicher Säurestärke ist für die Aldehydderivate 1 ($R_1 = H$) die Konzentration der zu rascher ladungsinduzierter Umlagerung befähigten protonierten Form 3 geringer als für die Ketonderivate 1 ($R_1 \neq H$).

Versuche zur Bildung von Indol durch Addition von Trimethylphenylhydrazin an Acetylene oder durch Kondensation von Carbonylverbindungen mit N'-monosubstituierten Phenylhydrazinen werden beschrieben. Diese Versuche zur Modifikation der Indolsynthese nach Fischer basieren auf der Erkenntnis, dass Phenyl-enhydrazine, welche eine positive Ladung auf einem der Stickstoffatome tragen, mit grösster Leichtigkeit eine zu Indol führende ladungsinduzierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung eingehen.

1.6. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- [1] E. Fischer und F. Jourdan, Chem. Ber. 16, 2241 (1883).
- [2] J.T. Fitzpatrick und R.D. Hiser, J. Org. Chem. 22, 1703 (1957); A.H. Kelly, D.H. McLeod und J. Parrick, Can. J. Chem. 43, 296 (1965); A.H. Kelly und J. Parrick, Can. J. Chem. 44, 2455 (1966); P.A. Crooks und B. Robinson, Chem. Ind. (London) 547 (1967).
- [3] B. Robinson, Chem. Rev. 63, 373 (1963); Chem. Rev. 69, 227 (1969); H.J. Shine, Reaction mechanism in org. Chemistry, Aromatic Rearrangements, Monograph 6, Elsevier Publishing Co., N.Y., S. 190 (1967); R.K. Brown in W.J. Houlihan ed. "Indols, Part I", S. 227 (The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A. Weissberger & E.C. Taylor ed. Wiley-Interscience, N.Y. (1972)).
- [4] R. Robinson und G.M. Robinson, J. Chem. Soc., 113, 639 (1918); J. Chem. Soc. 125, 827 (1924).
- [5] R.B. Woodward und R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797 (1969).
- [6] K. Clusius und H.R. Weiser, Helv. Chim. Acta, 35, 400 (1952); R.B. Carlin, A.J. Magistro und G.J. Mains, J. Amer. Chem. Soc. 86, 5300 (1964).
- [7] a) N.N. Suvorov et al. J. Gen. Chem. USSR 28, 1058 (1958); J. Gen. Chem. USSR 29, 692 (1959); J. Gen. Chem. USSR 30, 2036 (1960); Proc. Acad. Sci. USSR 136, 151 (1961).
b) O. Diels und J. Resse, Ann. 511, 168 (1934); Ann. 519, 147 (1935).
c) P.W. Neber, G. Knöller, K. Herbst und A. Trissler, Ann. 471, 113 (1929).
d) H.C. Elgersma und E. Havinga, Tetr. Letters 1735 (1969); H.C. Elgersma, Dissertation, Leiden (1969).
- [8] G.S. Bajwa und R.K. Brown, Can. J. Chem. 46, 3105 (1968); Can. J. Chem. 47, 785 (1969); Can. J. Chem. 48, 2293 (1970).

- [9] H. Plieninger, Chem. Ber. 83, 273 (1950); H. Plieninger und I. Nogradi, Chem. Ber. 88, 1964 (1955); R.J. Owellen, J.A. Fitzgerald, B.M. Fitzgerald, D.A. Walsh, D.M. Walker und P.L. Southwick, Tetr. Letters 1741 (1967).
- [10] J. McLean, S. McLean und R.I. Reed, J. Chem. Soc. 2519 (1955); P.I.Th. Scheltus, Dissertation, Leiden (1959).
- [11] P. Schiess und A. Grieder, Tetr. Letters 2097 (1969); A. Grieder, Dissertation, Basel (1970).
- [12] U. Widmer, J. Zsindely, H.J. Hansen und H. Schmid, Helv. Chim. Acta, 56, 75 (1973).
- [13] M. Schmid, H.J. Hansen und H. Schmid, Helv. Chim. Acta 56, 105 (1973).
- [14] F.L. Carnahn und C.D. Hurd, J. Amer. Chem. Soc. 52, 4586 (1930).
- [15] J. Borgulya, R. Medeja, P. Fahrni, H.J. Hansen und H. Schmid, Helv. Chim. Acta 56, 14 (1973).
- [16] J.P. Chapelle, J. Elguero, R. Jacquier und G. Tarrago, Bull. Soc. Chim. Fr. 240, 3147 (1970).
- [17] W. Sucrow und G. Chondromatidin, Chem. Ber. 103, 1759 (1970).
- [18] H. Fritz und P. Ubran, Ann. 744, 81 (1971).
- [19] H. Yamamoto, J. Org. Chem. 32, 3693 (1967); Bull. Chem. Soc. Japan 40, 425 (1967).
- [20] J.P. Chupp und E.R. Weiss, J. Org. Chem. 33, 2357 (1968).
- [21] H. Breederveld, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 79, 401 (1960).
- [22] W.N. White und B.E. Norcross, J. Amer. Chem. Soc. 83, 1968 (1961); L.D. Huestis und L.J. Andrews, J. Amer. Chem. Soc. 83, 1963 (1961).
- [23] W. Huber, "Titration in nicht wässrigen Lösungsmittel" Akad. Verlagsges., Frankfurt am Main, S. 266 (1964).

- [24] E.J. Stamhuis, W. Mass und H. Wynberg, J. Org. Chem. 2160 (1965); R.L. Hinman, Tetr. Letters 185 (1968).
- [25] G.J. Karabatsos, R.A. Taller und M. Vane, Tetr. Letters 1081 (1964).
- [26] G.W. Fischer, Z. Chemie 8, 379 (1968); Chem. Ber. 102, 2609 (1969); Chem. Ber. 103, 3470 (1970); E. Winterfeld in H.G. Viehe ed. "Chemistry of Acetylene" S. 267, M. Dekker Inc. N.Y. (1969).
- [27] W. Reppe et al. Ann. 601, 81 (1956).
- [28] R. Criegee und G. Lohaus, Chem. Ber. 84, 219 (1951).
- [29] A. Bamberger, Chem. Ber. 27, 1548 (1894).
- [30] B. Trenkler, Ann. 248 112 (1888).
- [31] W.H. Ince, Ann. 253, 35 (1889).
- [32] W. Baker, W.D. Ollis und D. Poole, J. Chem. Soc. 3389 (1950).
- [33] C.D. Harries, Chem. Ber. 27, 696 (1894).
- [34] K. Berger, Monatsheft. 89, 83 (1958).
- [35] Von H.G. Viehe, Angew. Chem. 79, 744 (1967).
- [36] J. Druey, Kd. Meier und A. Staehelin, Helv. Chim. Acta 45, 1485 (1962).
- [37] W.H. Perkin und S.G.P. Plant, J. Chem. Soc. 123, 3242 (1923).
- [38] G. Plancher, Gazz. 28, II, 338 (1888).
- [39] A. Arbuzow und P. Wagner, Chem. Zentralblatt II, 1474 (1913).
- [40] E. Ghigi, Gazz. 60, 194 (1930).
- [41] A. Bayer und V. Braun, Chem. Ber. 58, 319 (1925).
- [42] E. Fischer und Th. Schmitt, Chem. Ber. 21, 1073 (1888).
- [43] W.H. Perkin und S.G.P. Plant, J. Chem. Soc. 119, 1825 (1921).
- [44] E.F.J. Janetzky und P.E. Verkade, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 65, 905 (1946).

- [45] H.R. Snyder, E.L. Elie and R.E. Carnahan, J. Amer. Chem. Soc. 73, 970 (1951).
- [46] G. Ciamician und A. Piccinini, Chem. Ber. 29, 2465 (1898).
- [47] A. Bayer und F. Tutein, Chem. Ber. 22, 2189 (1889).

2.1. Einleitung und Problemstellung

Von P. Ringele ist kürzlich gezeigt worden [1], dass die Addition von Phenylmagnesiumbromid an Pyridin-N-Oxid 1a oder Lutidin-N-Oxid 1b nicht, wie ursprünglich angenommen [2], zum N-Hydroxy-1,2-dihydropyridin 2, sondern zum valenzisomeren Dienonoxim 3 führt¹⁾. Wird die Umsetzung mit Grignard-reagens und die Protonierung des als Primärprodukt zu formulierenden Magnesiumsalzes 4 bei -20° durchgeführt, so lassen sich Dihydropyridin-N-Oxide 5 bzw. 6 isolieren. Das zeigt, dass in der Kälte keine Ringöffnung von 4 eintritt.

Das Dihydropyridin-N-Oxid 5 ist labil und geht bei 40° unter Ringöffnung ins isomere Phenylpentadienaldoxim 3a über. Das von 2,4-Lutidin-N-Oxid sich ableitende Dihydroprodukt 6 hingegen ist gegenüber einer Isomerisierung zum Oxim 3b stabil, es bildet sich vielmehr aus diesem beim Erwärmen auf 60° . Zwischen den isomeren Verbindungspaaren 3a und 5 sowie 3b und 6 besteht somit Ring-Kettentautomerie. Die Lage des tautomeren Gleichgewichtes hängt offensichtlich von der Zahl und der Natur der Substituenten am ungesättigten Kohlenstoffgerüst ab.

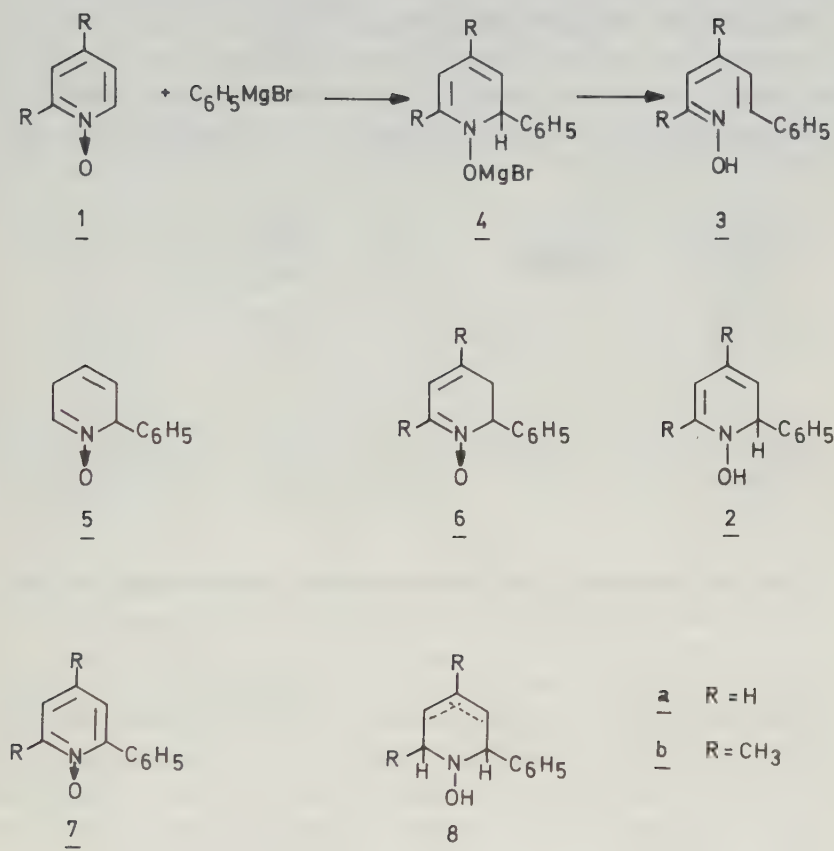
Die Dihydropyridin-N-Oxide 5 und 6 erleiden beim Erwärmen auf 60° bzw. 160° Disproportionierung unter Bildung eines Gemisches des aromatischen N-Oxids 7 und der entsprechenden Tetrahydroverbindung 8. Für 5 steht die Disproportionierung in Konkurrenz zur oben erwähnten Ringöffnung.

In der vorliegenden Arbeit stellten wir uns das Ziel, die Anwendungsbreite der Synthese von Dienonoximen 3 durch Grignardaddition an Pyridin-N-Oxide zu untersuchen.

¹⁾ Die gleiche Beobachtung wurde kürzlich von Kellogg gemacht [3].

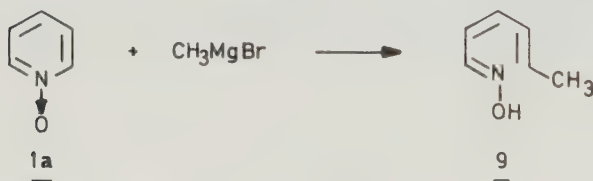
2. GRIGNARD ADDITION AN PYRIDIN-N-OXIDE

Schema 1



2.2. Diskussion eigener Resultate

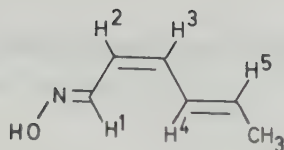
Addition von Methylmagnesiumbromid an Pyridin-N-Oxid in Tetrahydrofuran liefert 29% eines in Natronlauge löslichen Addukts vom Smp. 65-67°. Auf Grund seiner Löslichkeit und seiner spektroskopischen Eigenschaften kommt diesem Addukt die Struktur 9 zu.



Im IR-Spektrum ist ausser der OH-Valenzschwingung bei 3500-3100 cm^{-1} die für Oxime charakteristische Doppelbande bei 990 und 955 cm^{-1} zu erkennen.

Eine Absorption bei 265 nm ($\epsilon = 30\,000$) im UV-Spektrum beweist das Vorliegen eines konjugierten Doppelbindungssystems.

Im NMR-Spektrum (Tabelle 1) ist die endständige Methylgruppe als Dublett bei 1,90 ppm, die OH-Gruppe als breites Signal bei 9,1 ppm und das H-Atom am C1 als Dublett bei 8,27 ppm zu erkennen. Die in der 1. Kolonne der Tabelle 1 aufgeführten δ -Werte für die übrigen Protonen zwischen 5,5 und 6,7 ppm beruhen auf Doppelresonanzversuchen. Durch Zusatz von $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ ändert sich die chemische Verschiebung der Vinylprotonen so stark, dass das Spektrum nach erster Ordnung interpretierbar wird (2. Kolonne in Tabelle 1). Aus den Kopplungskonstanten $J_{23} = 11$ Hz und $J_{45} = 14$ Hz folgt die 2Z,4E-Konfiguration für das Oxim 9. Die syn(E)-Konfiguration für die CN-Doppelbindung ergibt sich aus dem Unterschied der in Dimethylsulfoxid gemessenen chemischen Verschiebung für die OH-Gruppe und



	δ in ppm	δ in ppm mit $\text{Eu}(\text{DPM})_3$	$\Delta\delta_{\text{Eu}}$
H ¹	8,27 d (J = 10Hz)	9,22 s br.	0,95
H ²	5,9	8,63 t br. (J = 10Hz)	2,7
H ³	6,33	6,76 t (J = 11Hz)	0,43
H ⁴	6,56	7,51 t br.	0,95
H ⁵	5,9	6,18 2xq (J = 7Hz, 14Hz)	0,3
CH ₃	1,87 d (J = 7Hz)	2,24 d (J = 7Hz)	0,37
OH	9,1 br.	12,7 br.	3,6

Tabelle 1: NMR-Daten für Hexadienaloxim 9 in CDCl_3

das H-Atom am C1, welcher 2,80 ppm beträgt¹⁾. Interessant ist die in der letzten Kolonne der Tabelle 1 zusammengestellte, unterschiedliche Änderung der chemischen Verschiebung durch das Shift-Reagens $\text{Eu}(\text{DMP})_3$. Die H-Atome an C2 und am C4 werden stärker nach tieferem Feld verschoben als diejenigen am C1 oder C3. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass eine Komplexierung mit dem Europium gemäss den Formelbildern im Schema 2 bevorzugt am Stickstoff und

¹⁾ Für Aldoxime der aliphatischen und aromatischen Reihe liegt in DMSO der Wert für $\Delta\delta = (\delta_{\text{OH}} - \delta_{\text{H1}})$ zwischen 3,9-4,2 ppm bei anti-(Z) und zwischen 2,9-3,1 ppm bei syn-(E)-Konfiguration der CN-Bindung [4].

nicht am Sauerstoff der Oximfunktion erfolgt¹⁾.

Schema 2



Um die Stereochemie des Oxims 9 sicherzustellen, haben wir E,E-Sorbinaldehyd in sein Oxim übergeführt. Dieses fällt zunächst als ein nicht ganz einheitlicher Festkörper vom Smp. 140-150° an, welcher für das H-Atom am C1 ein Dublett (J = 10Hz) bei 7,76 ppm zeigt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren verwandelt sich das Primärprodukt in ein einheitliches Oxim vom Smp. 150-151° mit einem Dublett für das H1 bei 7,17 ppm²⁾. Für das gereinigte Oxim beträgt in Dimethylsulfoxid die Differenz $\delta_{OH} - \delta_{H1} = 4,07$ ppm, es gehört demnach die anti oder Z-Reihe an [4]. Das Rohprodukt vom Smp. 140-150° mit einem $\Delta\delta$ Wert von 3,15 muss mehrheitlich aus den syn oder E-Isomeren bestanden haben. Das umkristallisierte Oxim vom Smp. 151° hat dieselbe E,E-Konfiguration der C=C-Doppelbindungen wie der E,E-Sorbinaldehyd, denn mit saurer Dinitrophenylhydrazinlösung lieferten beide dasselbe Dinitrophenylhydrazon vom Smp.

1) Eine derartige Erklärung ist allerdings im Widerspruch mit einer kürzlich erschienenen Arbeit von Wolkowski [5], in welcher für Oxime eine direkte Korrelation zwischen dem Abstand Wasserstoff-Sauerstoff und der Europium induzierten Änderung der chemischen Verschiebung ($\Delta\delta$) gefunden wird. Nach dieser Arbeit käme dem Oxim 9 eher die anti oder Z-Konfiguration zu.

2) Für das Oxim des Sorbinaldehyds gibt Kuhn [6] einen Smp. von 159,5-161,5° an.

195-197⁰. Das aus dem 2Z,4E Oxim 9 hergestellte Dinitrophenylhydrazon dagegen schmilzt bei 163-165⁰.

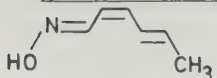
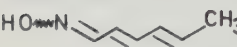
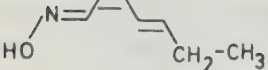
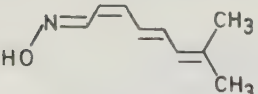
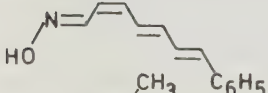
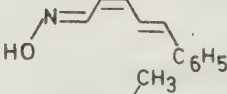
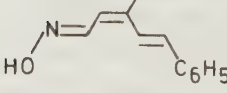
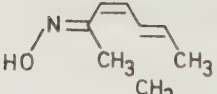
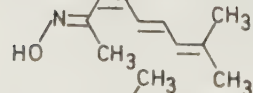
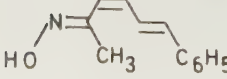
Die beiden aus 2E,4E-Sorbinaldehyd entstandenen Oxime zeigen für das H1 ein NMR-Signal das gegenüber demjenigen des 2Z,4E-Oxims 9 um 0,5 bzw. 1,1 ppm nach höherem Feld verschoben ist. Dies ist ein weiterer Hinweis für die Z-Konfiguration der 2,3-Doppelbindung in 9, denn es ist zu erwarten, dass sich 2Z- und 2E-isomere α,β -ungesättigte Aldoxime ähnlich wie die entsprechenden Aldehyde in der chemischen Verschiebung des Aldehyd-H-Atoms unterscheiden¹⁾.

Beim Umsatz der Grignardreagentien aus Äthylbromid, aus β -Styrylbromid und aus Isobutenylbromid mit Pyridin-N-Oxid entstehen die erwarteten Oxime 11; 12 bzw. 13 in mässiger bis guter Ausbeute (vgl. Tabelle 2). Viel geringer ist die Ausbeute an Oxim bei der Addition von Methylmagnesiumbromid an Methyl-substituierte Pyridin-N-Oxide: So bildet sich aus 4-Picolin-N-Oxid 8% des 3-Methyl-hexadienaldoxims 14 und aus 2-Picolin-N-Oxid entsteht nur 3,5% des erwarteten Ketoxims 15. Aus 2,4-Lutidin-N-Oxid liess sich mit Methyl-Grignardreagens überhaupt kein Oxim isolieren.

Da beim Umsatz von 2,4-Lutidin-N-Oxid mit Phenylmagnesiumbromid das erwartete Oxim 3b in guter Ausbeute entsteht [1], vermuteten wir, dass die niedrige Oxim-Ausbeute bei der Addition von Methylmagnesiumbromid an substituierte Pyridin-N-Oxide daran liegen könnte, dass die als Primäraddukte zu formulierenden Magnesiumsalze 17 nur dann eine elektrocyklische Ringöffnung zum Oximsalz 18 eingehen, wenn der vom Grignardreagens sich ableitende Substituent R mit dem entstehenden Doppelbindungssystem in 18 in Konjugation zu

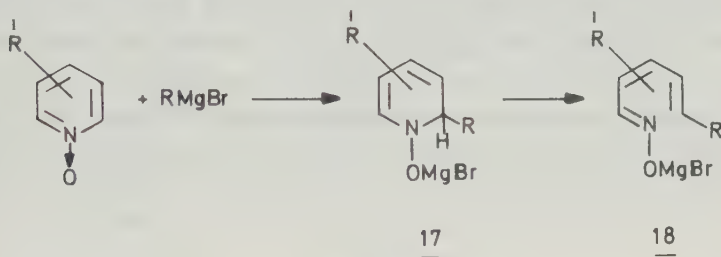
¹⁾ Für $\alpha\beta$ -ungesättigte Aldehyde erscheint das Signal für das Formylproton oberhalb 10 ppm im 2Z- und unterhalb 9,5 ppm in 2E-Isomeren [7].

Tabelle 2: Spektroskopische Daten der dargestellten Oxime

Oxim	Ausbeute Smp.	UV(C ₂ H ₅ OH) $\lambda_{\max}$ nm(ϵ)	NMR(CDCl ₃) δ H1 (J ₁₂)	$\Delta\delta=\delta$ OH- in DM
 <u>9</u>	29% 65-67°	265(30 000)	8,27 d(10Hz)	2,80
 Z-Oxim <u>10</u>	150-151°	266(31 000)	7,18 d(10Hz) ^{a)}	4,07
 E-Oxim	-	-	7,76 d(10Hz) ^{a)}	3,15
 <u>11</u>	24% -16 bis -11°	266(27 700)	8,31 d(10Hz)	2,76
 <u>12</u>	54% 122-124°	318(42 000) 304(47 000)	8,27 d(10Hz)	2,82
 <u>13</u>	64% 149,5-151°	355(54 000) 338(65 000) 324(45 000) 253(12 400)	8,40 d(10Hz)	2,85
 <u>14</u>	8% Sdp. 55-65°/ 0,04 Torr	268(29 500)	8,30 d(10Hz)	2,69
 <u>3a</u>	[11] 131-132°	325(33 000) 314(42 000)	8,45 d(10Hz)	2,64
 <u>19</u>	[11] 93-94°	314(37 000) 235(14 200)	8,43 d(10Hz)	2,48
 <u>15</u>	3,5% Sdp. 80-90°/ 0,05 Torr	263(24 000)	-	-
 <u>16</u>	41% 74-76°	304(35 000)	-	-
 <u>3b</u>	[1] 92-94°	310(24 600) 235(17 000)	-	-

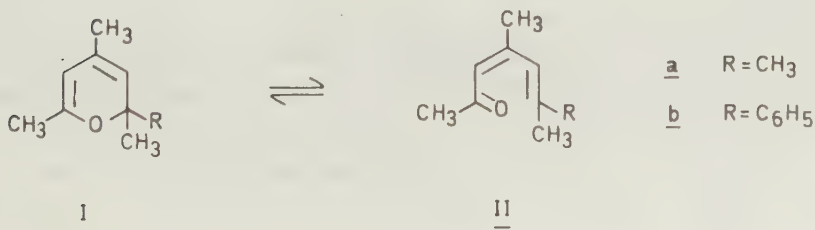
a) NMR in DMSO

treten vermag¹⁾. Diese Vermutung wird dadurch bestätigt, dass es gelingt, mit Isobutyrylmagnesiumbromid und 2,4-Lutidin-N-Oxid in guter Ausbeute zum 4,8-Dimethyl-nona-3,5,7-trien-2-on-oxim 16 zu gelangen. Offensichtlich reicht die Möglichkeit zur Konjugation mit einer zusätzlichen Doppelbindung aus, um das Gleichgewicht 17 $\rightleftharpoons$ 18 in Richtung auf das offenkettige Valenzisomere 18 zu verschieben.



Die Struktur der neu dargestellten Oxime 9-16 folgt aus deren spektroskopischen Daten, welche in Tabelle 2 zusammengestellt sind. Insbesondere ist aus der ähnlichen Lage des Signals für das H-1 Atom erkennbar, dass alle aus aromatischen N-Oxyden erhaltene

¹⁾ Ein ähnlicher Effekt wird im Gleichgewicht 2H-Pyran $\rightleftharpoons$ 2,4-Dienon beobachtet [8]: Das 2H-Pyran Ia ist bei Zimmertemperatur thermodynamisch stabiler als das valenzisomere Dienon IIa [9]. Die Stabilitätsverhältnisse sind umgekehrt, wenn R ein Phenylrest ist [10]. Das Pyran Ib erleidet Ringöffnung zum IIb, da in diesem der Arylrest mit dem ungesättigten System in Konjugation treten kann [8].



Aldoxime derselben stereochemischen Reihe angehören mit Z-Konfiguration der α,β -Doppelbindung. Die E-Konfiguration für die Oximgruppe ergibt sich auch aus dem in der letzten Kolonne aufgeführten $\Delta\delta$ Wert.

Wie erwähnt entsteht bei der Addition von Methylmagnesiumbromid an 2,4-Lutidin-N-Oxid 1b kein Dienonoxim. Zur Hauptsache bilden sich polare Produkte, welche sich erst durch mehrfaches Auswaschen des wässrigen Reaktionsgemisches mit Chloroform extrahieren lassen. Der rohe Chloroformextrakt enthält neben wenig Edukt und sym. Collidin-N-Oxid als Hauptprodukt das Dihydro-Collidin-N-Oxid 21, welches mit Phenylisocyanat in ein kristallines 1:1 Addukt 22 vom Smp. 88-89° übergeführt wurde. Die Struktur der nicht kristallinen Verbindung 21 ergibt sich einerseits aus der im Schema 3 formulierten

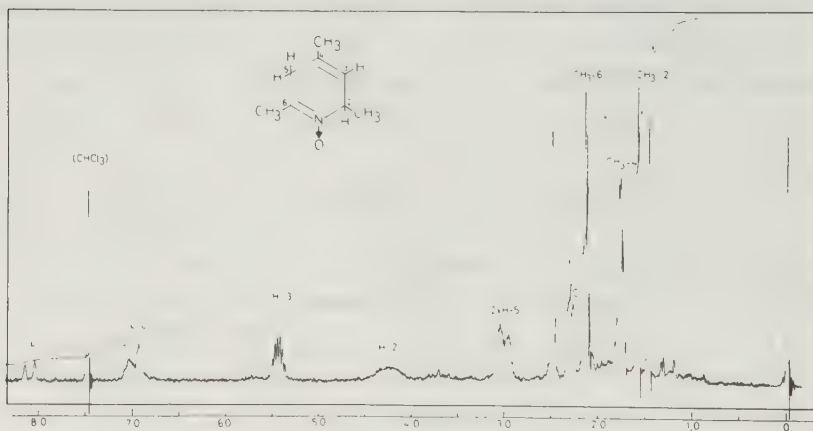


Fig. 1: NMR-Spektrum des wasserlöslichen Anteils des Umsetzungsproduktes zwischen Methylmagnesiumbromid und 2,4-Lutidin-N-Oxid (CDCl₃, 0°). L = 2,4-Lutidin-N-Oxid, C = sym. Collidin-N-Oxid.

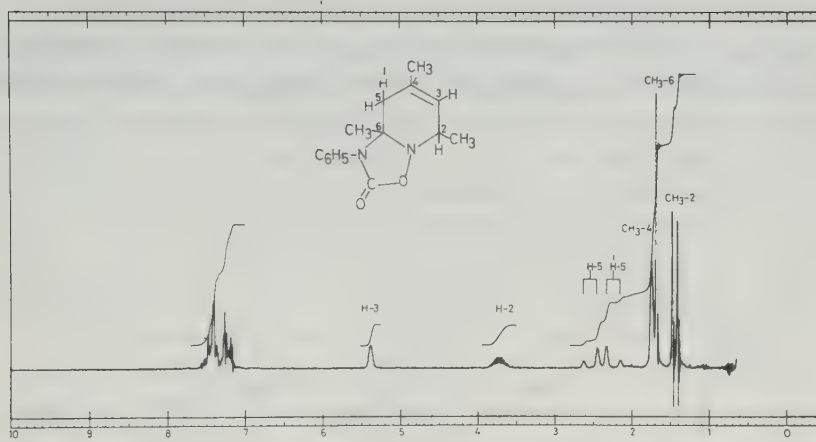


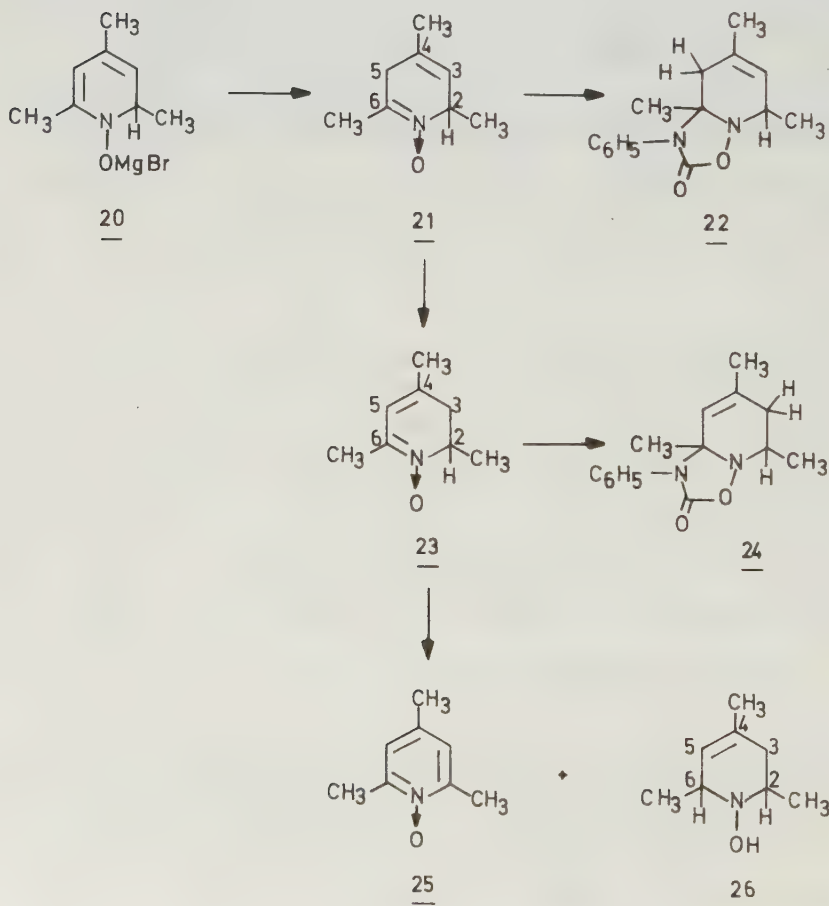
Fig. 2: NMR-Spektrum des Cycloaddukts 22 (CDCl_3)

Entstehungsweise durch Protonierung des Magnesiumsalzes 20 am Kohlenstoff C5 und andererseits aus dem NMR-Spektrum. In Fig. 1 ist die Zuordnung der verschiedenen Signale zu den einzelnen Protonen in Formel 21 eingezeichnet. Das NMR-Spektrum des Phenylisocyanat-cycloaddukts 22 (Fig. 2) ist demjenigen der Verbindung 21 ähnlich. Klar erkennbar ist in Fig. 2 das AB-Signal für die CH_2 -Gruppe im 6-gliedrigen Ring. Die Abwesenheit zusätzlicher, starker Kopplung zeigt, dass die CH_2 -Gruppe kein vicinales H-Atom aufweist.

Wird das rohe Chloroformextrakt längere Zeit bei Zimmertemperatur stehen gelassen oder während 10 Std. auf 50° erwärmt, so verschwindet 21 und es tritt eine isomere Verbindung der Struktur 23 auf. Diese lässt sich charakterisieren durch Ueberführung mit Phenylisocyanat in das allerdings nicht kristalline Cycloaddukt 24. Die NMR-Spektren der isomeren Verbindungen 21 und 23 und diejenigen der Cycloaddukte 22 und 24 sind einander sehr ähnlich. Sie unterscheiden sich

hauptsächlich in den Signalen der CH_2 -Gruppe und des tertiären H-Atoms am C2. Die Signale beider Gruppen erscheinen im Sekundärprodukt 23 bzw. in dessen Cycloaddukt 24 gegenüber der Verbindung 21 und deren Derivat 22 um etwa 0,3 ppm nach höherem Feld verschoben.

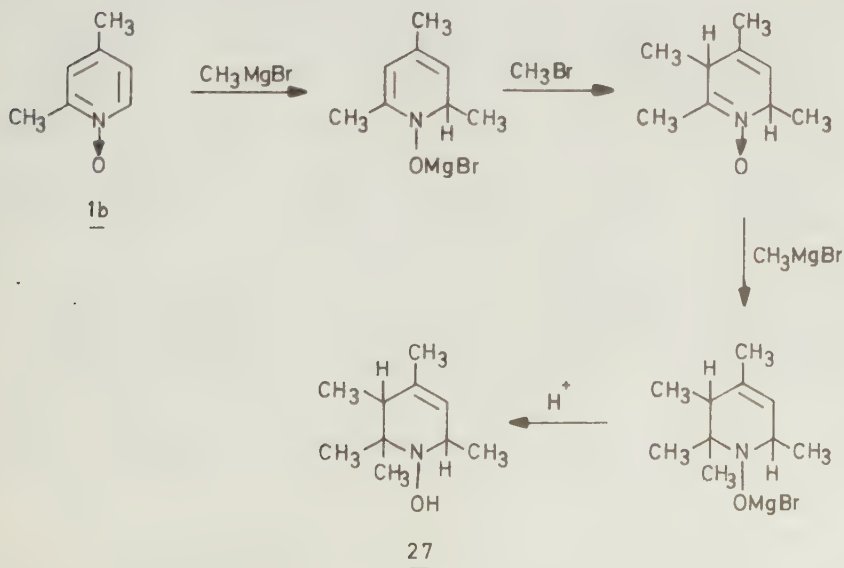
Schema 3



Wird der Chloroformextrakt, welcher hauptsächlich aus 21 bzw. 23 besteht, während 5 Std. auf 150° erhitzt, so erfolgt Disproportionierung der Dihydrocollidin-N-Oxide zu Collidin-N-Oxid 25 und zur Tetrahydroverbindung 26. Beim Studium des NMR-Spektrums von 26 fällt auf, dass das Proton am C6 wie dasjenige am C2 in der Verbindung 21 als breites unstrukturiertes Signal erscheint, während die Aufspaltung des H-Atoms am C2 (Sextett, $J = 7\text{Hz}$) derjenigen des Protons am C2 im Dihydrocollidin-N-Oxid 23 entspricht. Diese Beobachtung stellt eine indirekte Bestätigung der oben getroffenen Strukturzuordnung für die isomeren Verbindungen 21 und 23 dar. Die Methinprotonen am C2 bzw. am C6 in der Tetrahydroverbindung 26 entsprechen nämlich in ihrer Umgebung denjenigen am C2 der beiden isomeren Produkte 23 bzw. 21.

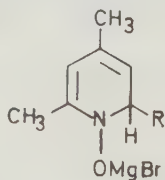
Neben Collidin-N-Oxid und dessen Dihydroprodukten 21 und 23 lässt sich aus dem Salzsäurelöslichen Anteil des Reaktionsgemisches zu etwa 10% sym-Collidin isolieren. Bei einem Ansatz, bei welchem überschüssiges Methylbromid neben dem Grignardreagens zugegen war, wurde überdies N-Hydroxy-pentamethyl-tetrahydropyridin

Schema 4



27 (11%) als Isomerengemisch isoliert. Die Entstehungsweise dieser Verbindung ist im Schema 4 angedeutet. Diese Reaktionssequenz, bei welcher in einem Arbeitsgang 3 Methylgruppen in den heterocyclischen Ring eingeführt werden, könnte synthetisch von Interesse sein.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Reaktion von 2,4-Lutidin-N-Oxid mit Methylmagnesiumbromid gleich verläuft wie die Addition von Phenylmagnesiumbromid in der Kälte. Der einzige Unterschied liegt darin, dass das Magnesiumsalz des Primäradduktes 28 für $R = CH_3$ stabil ist während es für $R = C_6H_5$ bei 0° Ringöffnung erleidet [1].



28

2.3. Experimenteller Teil¹⁾

2.3.1. Synthese der Oxime

2.3.1.1. Hexa-2,Z-4,E-dienaldoxim (9)

In einem 500 ml Sulfierkolben wird unter Stickstoff in 120 ml absolutem Tetrahydrofuran 4,8 g Magnesium (200 mMol) vorgelegt. Methylbromid wird eingeleitet bis alles Metall verbraucht ist. Anschliessend wird die Lösung während 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Bei -10° wird eine Lösung von 5,0 g (61 mMol) Pyridin-N-Oxid in 50 ml abs. Tetrahydrofuran innerhalb einer Stunde zugetropft. Es wird 3 Std. bei -10° gerührt. Die Reaktionslösung wird bei -10° mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 100 ml Aether versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und mehrmals mit 2N-Natronlauge gewaschen. Der basische Extrakt wird mit 2N-Salzsäure angesäuert, in Aether aufgenommen, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Einengen werden 1,83 g blassgelber Kristalle vom Smp. $60-65^{\circ}$ erhalten. Umkristallisation aus Petroläther liefert 1,70 g (29%) Hexa-2,Z-4,E-dienaldoxim(9) in Form farbloser Nadeln vom Smp. $65-67^{\circ}$.

UV ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) : λ_{max} 265 (30 000), nm (ϵ)

IR (KBr) : 1635, 990, 955 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) : Siehe Tabelle I Seite 65

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}$ (111,14)	: Ber. C 64,84	H 8,16	N 12,60 %
	Gef. C 65,01	H 8,32	N 12,50 %

150 mg Oxim 9 wird in Alkohol bei 0° mit schwefelsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung [12] versetzt. Nach 30 Min. wird der gebildete rote Niederschlag abfiltriert. Mehrmaliges Umkristallisieren aus

¹⁾ Ueber Allgemeines siehe Seite 40.

Alkohol liefert purpurrote, feine Nadeln vom Smp. 163-165⁰.

UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 387 (35 200), 304 (11 300), 265 (17 100)
nm (ϵ)

NMR (CD₃)₂SO : 1,90 d, 3H (J = 7Hz)(C=CH-CH₃);
5,7-7,0 m, 4H (olefinische H);
7,7-8,9 AMX-System, 3H (Dinitrophenyl H);
8,93 d, 1H (J = 10Hz)(-N=CH-);
11,43 s, 1H (-NH-)

C₁₂H₁₂N₄O₄ : Ber. C 52,17 H 4,38 N 20,28 %
Gef. C 52,32 H 4,42 N 20,06 %

2.3.1.2. Hexa-2,E-4,E-dienaldoxim (10)

Eine Lösung von 500 mg E,E-Sorbinaldehyd [13], 600 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 1,2 g Natriumacetat in 15 ml 70% Alkohol wird während 10 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Die Lösung wird am Vakuum bis zur Trockene eingengt, mit 40 ml Wasser versetzt und mit Aether extrahiert. Die Aetherextrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Einengen werden 470 mg eines farblosen kristallinen Produktes vom Smp. 140-150⁰ erhalten. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Aether-Petroläther liefert farblose Nadeln vom Smp. 150-151⁰.

UV (C₂H₅OH) : $\lambda_{\max}$ 266 (31 000), nm (ϵ)

IR (KBr) : 1620, 1000, 925 cm⁻¹

NMR (CD₃)₂SO : 1,74 d, 3H (J = 7Hz)(C=CH-CH₃); 5,7-7,4 m, 4H (olefinische H); 7,18 d, 1H (J = 10Hz) (-N=CH-); 11,25 s, 1H (=N-OH)

C₆H₉NO (111,14) : Ber. C 64,84 H 8,16 N 12,60 %
Gef. C 64,68 H 8,41 N 12,51 %

Das aus dem Oxim wie unter 2.3.1.1. hergestellte 2,4-Dinitrophenylhydrazon fällt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform in

Form purpurroter Nadeln vom Smp. 195-197⁰ an. Mischsmp. mit dem aus dem Aldehyd direkt hergestellten Derivat: 193-197⁰.

UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 386 (35 100), 304 (11 300), 264 (14 200),
nm (ϵ)

NMR (CD₃)₂SO : 1,90 d, 3H (J = 7Hz)(C=H-CH₃);
5,9-6,9 m, 4H (olefinische H);
7,8-8,9 AMX-System, 3H (Dinitrophenyl H);
8,34 d, 1H (J = 10Hz)(-N=CH-);
11,44 s, 1H (-NH-)

C₁₂H₁₂N₄O₄ (276,25) : Ber. C 52,17 H 4,38 N 20,28 %
Gef. C 52,15 H 4,34 N 20,17 %

2.3.1.3. Hepta-2,Z-4,E-dienaldoxim (11)

In einem 350 ml Sulfierkolben wird unter Stickstoff Aethylmagnesiumbromid aus 4,8 g Magnesium (200 mMol) und 22,0 g Aethylbromid (201 mMol) in 120 ml absolutem Tetrahydrofuran hergestellt. Bei -10⁰ wird eine Lösung von 6,6 g Pyridin-N-Oxid (68,4 mMol) in 50 ml abs. Tetrahydrofuran innerhalb einer Stunde zugetropft. Nach dreistündigem Rühren bei der gleichen Temperatur wird das gelbe trübe Reaktionsgemisch unter intensivem Rühren bei -10⁰ mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und mit 100 ml Aether versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 2N-Natronlauge ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern der alkalischen Phase mit 2N-Salzsäure lassen sich durch Extraktion mit Aether 2,59 g eines gelben Oels erhalten. Destillation im Kugelrohr bei 60-70⁰ und 0,04 Torr liefert 2,12 g (24%) Hepta-2,Z-4,E-dienaldoxim (11) als farblose Flüssigkeit.

Zur Analyse wird aus Petroläther bei -30⁰ umkristallisiert und die so erhaltenen Kristalle bei 60-70⁰ und 0,04 Torr destilliert. Das Produkt erstarrt in der Kälte und schmilzt bei -16 bis -11⁰.

UV (C_2H_5OH)	: λ_{max} 266 (27 700), nm (ϵ)
IR (Film)	: 3100-3600 br., 1640, 990, 950 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$)	: 1,06 t, 3H und 2,20 quintett 2H ($J = 7Hz$) (=CH- <u>CH</u> ₂ - <u>CH</u> ₃); 5,7-6,9 m, 4H (olefinische H) 8,31 d, 1H ($J = 10Hz$)(-N=CH-); 7,1-8,2 br., 1H (N-OH)
$C_7H_{11}NO$ (125,17)	: Ber. C 67,17 H 8,86 N 11,19 % Gef. C 67,27 H 8,78 N 11,39 %

Das wie unter 2.3.1.1. hergestellte 2,4-Dinitrophenylhydrazon fällt nach mehrmaliger Umkristallisation aus Alkohol in Form von roten Nadeln vom Smp. 141-143° an.

UV ($CHCl_3$)	: λ_{max} 390 (35 400), 302 (14 100), 266 (16 700) nm (ϵ)
NMR (CD_3) ₂ SO	: 1,08 t, 3H und 2,24 quintett, 2H ($J = 7Hz$) (=CH- <u>CH</u> ₂ - <u>CH</u> ₃); 5,8-7,0 AMX-System, 3H (Di- nitrophenyl H); 8,86 d, 1H ($J = 10Hz$)(-N=CH- 11,38 s, 1H (-NH-))
$C_{13}H_{14}N_4O_4$ (290,27)	: Ber. C 53,79 H 4,86 N 19,30 % Gef. C 53,80 H 4,90 N 19,33 %

2.3.1.4. 7-Methyl-octa-2,Z-4,E-6,E-trienaldoxim (12)

In einem 350 ml Sulfierkolben wird unter Stickstoff Isobutenylmagnesiumbromid aus 2,4 g Magnesium (100 mMol) und 13,8 g Isobutenylbromid [14] (102 mMol) in 120 ml absolutem Tetrahydrofuran hergestellt. Bei -10° wird innerhalb einer Stunde eine Lösung von 6,0 g Pyridin-N-Oxid 63 mMol) in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran zuge- tropft und während 3 Std. bei -10° gerührt. Die Reaktionslösung wird bei -10° mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 100 ml Aether versetzt. Die organische Phase wird zuerst mehrmals mit 2N-Natronlauge ausgeschüttelt und die so erhaltene alkalische Lösung

mit 2N-Salzsäure sauer gestellt. Nach Extraktion mit Aether werden 4,67 g gelber Kristalle erhalten. Umkristallisation aus Benzol liefert 3,84 g 7-Methyl-2,Z-4,E-6,E-dienaldoxim (12) in Form von blassgelben Nadeln vom Smp. 122-124⁰.

UV (C ₂ H ₅ OH)	: $\lambda_{\max}$ 318 (42 000), 304 (46 800), nm (ϵ)
IR (KBr)	: 1595, 980, 940 cm ⁻¹
NMR (CDCl ₃)	: 1,84 s, 6H (=C(CH ₃) ₂); 5,8-6,7 m, 5H (olefinische H); 8,27 d, 1H (J = 10Hz)(-N=CH-); 10,24 s, 1H (=N-OH)
C ₉ H ₁₃ NO (151,20)	: Ber. C 71,49 H 8,67 N 9,26 % Gef. C 71,37 H 8,56 N 9,19 %

2.3.1.5. 7-Phenyl-hepta-2,Z-4,E-6,E-trienaldoxim (13)

In einem 500 ml Sulfierkolben wird unter Stickstoff Styrylmagnesiumbromid aus 4,8 g Magnesium (200 mMol), 37,0 g β -Bromstyrol (202 mMol) in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran hergestellt. Unter Rühren werden 9,5 g (100 mMol) Pyridin-N-Oxid in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 25⁰ steigt. Das Reaktionsgemisch wird während 4 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und anschliessend durch langsames Zutropfen von 120 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Lösung wird mit Aether extrahiert, die Aetherphase zuerst mit 2N-Natronlauge ausgeschüttelt und die so erhaltene alkalische Phase mit 2N-Salzsäure sauer gestellt. Nach Extraktion mit Aether werden 8,05 g eines gelben, semikristallinen Produktes erhalten. Umkristallisation aus Benzol liefert 6,67 g Oxim 13 in Form blassgelber feiner Nadeln vom Smp. 140-142⁰ (33,5% d.Th.). Zur Analyse wird mehrmals aus Tetrachlorkohlenstoff kristallisiert, wobei blassgelbe Nadeln vom Smp. 149,5-151⁰ anfallen.

UV (C ₂ H ₅ OH)	: $\lambda_{\max}$ 355 (53 800), 338 (65 300), 324 (45 500), 253 (12 400), nm (ϵ)
---------------------------------------	--

IR (KBr)	: 990, 970, 745, 685 cm ⁻¹		
NMR (CD ₃) ₂ SO	: 5,8-7,7 m, 11H (olefinische H und aromatische H); 8,40 d, 1H (J = 10Hz)(-N=CH-); 11,2 s, 1H (-N-OH)		
C ₁₃ H ₁₃ NO (199,25)	Ber. C 78,36	H 6,58	N 7,03 %
	Gef. C 78,58	H 6,59	N 7,00 %

Nach dem Ausschütteln mit 2N-Natronlauge wird die organische Phase mit 2N-Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Einengen verbleiben 10,7 g eines braunen, kristallinen Rückstandes. Davon werden 3,86 g an 120 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol werden 1,2 g 1,4-Diphenylbutadien vom Smp. 148-152⁰ (Lit. [15]: Smp. 152⁰) und mit Benzol-Aether (90:10) weitere 2,15 g Oxim 13 (30% d.Th.) vom Smp. 139-142⁰ eluiert.

2.3.1.6. Hepta-2,Z-4,E-dien-2-onoxim (15)

In einem 350 ml Sulfierkolben wird unter Stickstoff in 120 ml Tetrahydrofuran aus 2,4 g Magnesium (100 mMol) mit Methylbromid Methylmagnesiumbromid hergestellt. Bei -10⁰ wird innerhalb 2 Std. eine Lösung von 6.0 g 2-Picolin-N-Oxid (55 mMol) in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Während 4 Std. wird bei -10⁰ weitergerührt. Die Reaktionslösung wird bei -10⁰ mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 100 ml Aether versetzt. Die organische Phase wird mehrmals mit 2N-Natronlauge gewaschen. Nach dem Ansäuern des alkalischen Extraktes mit 2N-Salzsäure lassen sich mit Aether 435 mg einer gelben Flüssigkeit extrahieren. Destillation im Kugelrohr bei 80-90⁰ und 0,05 Torr liefert 241 mg (3,5%) Hepta-2,Z-4,E-dien-2-onoxim (15) als farblose Flüssigkeit.

UV (C ₂ H ₅ OH)	: λ _{max} 263 (24 300), nm (ε)
IR (Film)	: 3100-3600 br., 1020, 990, 950 cm ⁻¹
NMR (CDCl ₃)	: 1,80 d, 3H (J = 7Hz)(C=CH- <u>CH₃</u>); 2,08 s, 3H (-N=C- <u>CH₃</u>); 5,5-7,0 m, 4H (olefinische H);

8,45 s, 1H (=N-OH)

$C_{17}H_{11}NO$ (125,17)	: Ber. C 67,17	H 8,86	N 11,19 %
	Gef. C 67,27	H 8,89	N 11,26 %

2.3.1.7. 3-Methyl-hexa-2,Z-4,E-dienaldoxim (14)

In einem 350 ml Sulfierkolben wird unter Stickstoff 120 ml einer Lösung von Methylmagnesiumbromid (bereitet aus 2,4 g Magnesium (100 mMol) mit Methylbromid) in Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei -10° wird eine Suspension von 6,0 g 4-Picolin-N-Oxid (55 mMol) in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 4 stündigem Rühren bei -10° wird aufgearbeitet wie unter 2.3.1.6. . Aus dem Natronlauge-extrakt lassen sich 730 mg einer gelben Flüssigkeit isolieren. Diese liefert bei der Destillation im Kugelrohr bei $55-65^{\circ}$ und 0,04 Torr 550 mg (8%) 3-Methyl-hexa-2,Z-4,E-dienaldoxim (14) als farblose Flüssigkeit.

UV (C_2H_5OH)	: λ_{max} 268 (29 500), nm (ϵ)
IR (Film)	: 3100-3600 br., 1630, 960, 870 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$)	: 1,84 d, 3H ($J = 7Hz$)(C=CH- <u>CH</u> ₃); 1,93 s br., 3H (<u>CH</u> ₃ -C3); 5,5-6,2 m, 2H (H-C2 und H-C5); 6,62 d, 1H ($J = 15Hz$)(H-C4); 8,30 d, 1H ($J = 10Hz$)(=CH- <u>CH</u> =N-); 9,5 br., 1H (=N-OH)

$C_7H_{11}NO$ (125,17)	: Ber. C 67,17	H 8,86	N 11,19 %
	Gef. C 67,19	H 9,02	N 10,96 %

2.3.1.8. 4,8-Dimethyl-nona-3,Z-5,E-7,E-trien-2-onoxim (16)

In einem 350 ml Sulfierkolben werden unter Stickstoff 120 ml einer Lösung von Isobutenylmagnesiumbromid (bereitet aus 2,4 g Magnesium (100 mMol) und 13,6 g Isobutenylbromid) in Tetrahydro-

furan vorgelegt. Bei -10° wird innerhalb einer Stunde eine Lösung von 3,9 g 2,4-Lutidin-N-Oxid [16] (31,7 mmol) in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Es wird während 3 Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird bei -10° mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 100 ml Aether versetzt. Die organische Phase wird mit 2N-Natronlauge, 2N-Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Einengen des Lösungsmittels am Vakuum verbleiben 3,52 g eines braunen semikristallinen Rückstandes. Davon werden 1,32 g an 45 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol-Aether (95:5) werden 845 mg 4,8-Dimethyl-nona-3,Z-5,E-7,E-2-onoxim (16) vom Smp. $70-74^{\circ}$ eluiert. Umkristallisation aus Petroläther liefert analysenreines Produkt in Form farbloser Schuppen vom Smp. $74-76^{\circ}$.

UV (C_2H_5OH) : λ_{max} 304 (34 800), 226 (10 600), nm (ϵ)

IR (KBr) : 1625, 1005, 995, 865, 850 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$) : 1,96 s, 6H ($=C(CH_3)_2$); 2,02 d, 3H ($J = 1,4$ Hz (CH_3-C4)); 2,04 s, 3H (CH_3-C2); 5,72 s br. 1H (H-C3) 5,99 2x heptett, 1H ($J = 10$ und 1,4 Hz) (H-C7); 6,62 2x d, 1H ($J = 15,5$ und 10Hz) (H-C6); 6,92 d, 1H ($J = 15,5$ Hz) (H-C5); 9,1 br., 1H ($=N-OH$)

$C_{11}H_{17}NO$ (179,26)	: Ber. C 73,70	H 9,56	N 7,81 %
	Gef. C 73,88	H 9,56	N 8,05 %

Nach dem Ansäuern des Natronlaugeextraktes mit 2N-Salzsäure lassen sich weitere 236 mg rohes Oxim gewinnen, welches nach chromatographischer Reinigung 102 mg Produkt vom Smp. $70-74^{\circ}$ liefert (Ausbeute aus Neutralteil und Natronlaugeextrakt: 41% d.Th.).

2.3.2. Addition von Methylmagnesiumbromid an 2,4-Lutidin-N-Oxid

In einem 750 ml Sulfierkolben wird unter Stickstoff 140 ml einer Lösung von Methylmagnesiumbromid (hergestellt aus Methylbromid und 4,8 g Magnesium (200 mMol) in Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei -10° werden innerhalb einer Stunde 12,4 g (101 mMol) 2,4-Lutidin-N-Oxid in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach dreistündigem Rühren bei -10° wird bei derselben Temperatur mit 150 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 150 ml Aether versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die Aetherlösung mehrmals mit 2N-Salzsäure ausgeschüttelt. Nach Neutralisation der sauren Extrakte mit Natronlauge lässt sich mit Aether 4,80 g eines flüssigen, braunen Basengemisches extrahieren. Chromatographie von 2,80 g an 120 g Kieselgel liefert durch Elution mit Benzol-Aether (75:25) 790 mg sym. Collidin (10% d.Th., welches durch sein Pikrat von Smp. $154-156^{\circ}$ identifiziert wurde (Lit. [17]: Smp. $155-156,5^{\circ}$).

Das wässrige rohe Reaktionsgemisch wird nach dem Auswaschen mit Aether bei -10° bis 0° mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach dem Einengen der vereinigten Chloroformauszüge verbleiben 9,45 g eines braunen Oels, welches nach dem NMR-Spektrum (Fig. 1 Seite 70) nicht reagiertes 2,4-Lutidin-N-Oxid (15%), Collidin-N-Oxid (10%) und 2,5-Dihydrocollidin-N-Oxid (21) 60-70% enthält.

Eine Lösung von 2,70 g dieses Gemisches in 15 ml Chloroform wird bei -10° mit 3,15 g Phenylisocyanat versetzt und 24 Stunden bei -10° stehen gelassen. Nach dem Einengen am Vakuum verbleibt ein brauner, harziger Rückstand, welcher an 230 g Kieselgel chromatographiert wird. Mit Benzol-Aether (90:10) werden 2,45 g gelber Kristalle eluiert. Zweimalige Umkristallisation aus Aether liefert 2,00 g Cycloaddukt (22) in Form farbloser Würfel vom Smp. $86-88^{\circ}$. Durch weitere Umkristallisation steigt der Smp. auf $88-89^{\circ}$.

UV (C_2H_5OH) : λ_{max} 257 (510), 222 (5 000), nm (ϵ)

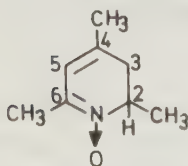
IR (KBr) : 1750, 1590, 1490, 1205, 820, 775, 699 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) : Siehe Fig. 2 auf Seite 71.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (258,32) : Ber. C 69,74 H 7,02 N 10,85 %
 Gef. C 69,88 H 7,21 N 10,62 %

3,06 g des obigen Chloroformextraktes (enthält 70% des 2,5-Dihydrocollidin-N-Oxids (21) werden während 10 Std. auf 40-50° erwärmt und anschliessend im Kugelrohr bei 110-130° und 0,02 Torr rasch destilliert. Das gelbbraune Destillat (2,14 g) enthält neben 2,4-Lutidin-N-Oxid und Collidin-N-Oxid, 2,3-Dihydrocollidin-N-Oxid (23) als Hauptprodukt.

NMR (CDCl_3) : (nur Signale von 23)



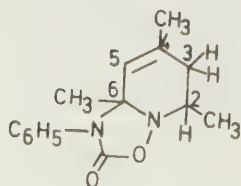
1,38 d, 3H ($J = 7\text{Hz}$)($\text{CH}_3\text{-C2}$);
 1,86 s br., 3H ($\text{CH}_3\text{C4}$); 2,0-3,0 m br.,
 2H (H-C3); 2,05 s, 3H ($\text{CH}_3\text{-C6}$); 3,9 sextett
 br., ($J = 7\text{Hz}$)(H-C2); 5,68 m, 1H (H-C5)

726 mg dieses Gemisches werden in 6ml Chloroform mit 690 mg Phenylisocyanat versetzt und 24 Std. bei -10° stehen gelassen. Nach dem Einengen wird der braune Rückstand an 45 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol-Aether (75-25) werden 342 mg Cycloaddukt (24) als blassgelbes Harz eluiert. Reinigung durch Dickschichtchromatographie liefert farbloses, dünnschichtchromatographisch einheitliches Harz, welches die folgenden analytischen Daten zeigt:

UV ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) : λ_{max} 302 (850), 254 (1 700), 227 (6 700),
 nm (ϵ)

IR (Film) : 1750, 1599, 1500, 1215, 755, 700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) : 1,37 d, 3H ($J = 7\text{Hz}$)($\text{CH}_3\text{-C2}$); 1,52 s, 3H ($\text{CH}_3\text{-C4}$);
 1,73 s br., 3H ($\text{CH}_3\text{-C6}$); 2,12 d br., 2H ($J = 7\text{Hz}$)(H-C3);
 3,40 sextett, 1H ($J = 7\text{Hz}$)(H-C2);
 5,10 m, 1H (H-C5); 7,1-7,5 m, 5H (aromatische H)



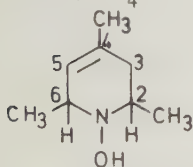
MS : M^+ : 258(2), 243(4), 183(8), 177(5), 139(73),
123(30), 120(33), 91(100), 81(33), 77(28),
m/e (%).

987 mg des rohen Chloroformextrakts werden während 5 Std. bei 14 Torr auf 130-150° erhitzt und anschliessend an 30 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol-Aether (75-25) werden 290 mg gelbes Öl eluiert. Destillation im Kugelrohr bei 80-105° und 0,06 Torr liefert daraus 212 mg N-Hydroxy-1,2,3,6-tetrahydro-2,4,6-collidin (26) als farblose Flüssigkeit.

UV (C_2H_5OH) : λ_{max} 300 (280), nm (ϵ)

IR (Film) : 3100 - 3600, 1380 cm^{-1}

NMR (CCl_4) : 1,25 d, 6H ($J = 7Hz$)(CH_3 an C2 und C6);
1,62 s br., 3H (CH_3 -C4); 1,98 d br., 2H ($J = 7Hz$)
(H an C3); 2,78 sextett br., 1H ($J = 7Hz$)(H an
C2); 3,0-3,5 br., 1H (H an C6); 5,06 m, 1H
(H an C5); 5,3 br., 1H (N-OH).



$C_8H_{15}NO$ (141,20) : Ber. C 68,04 H 10,71 N 9,92 %
Gef. C 68,20 H 10,56 N 9,79 %

Mit iso-Propanol werden 315 mg sym. Collidin-N-Oxid [18] (Sdp. 80-90°/0,01 Torr) eluiert.

In einem Versuch wurden 6,9 g 2,4-Lutidin-N-Oxid mit einer Methylmagnesiumbromidlösung umgesetzt, welche nach der Herstellung nur kurz unter Rückfluss gehalten worden war und daher noch überschüssiges Methylbromid enthielt. Hierbei wurde aus dem Salzsäureextrakt 3,70 g flüssiges Rohbasengemisch isoliert. 1,41 g dieses Gemisches wurde an 60 g Kieselgel chromatographiert. Elution mit Benzol-Aether (90:10) lieferte 475 mg gelbes Öl. Destillation (60-90°/0,08 Torr) ergab 390 mg N-Hydrox -2,2,3,4,6-pentamethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (27) (Isomere ngemisch) als farblose Flüssigkeit (11% d, Th.).

UV (C_2H_5OH)

λ_{max} 304 (390), nm (ϵ)

IR (Film)

: 3100 - 3600, 1450, 1375 cm^{-1}

NMR (CCl_4)

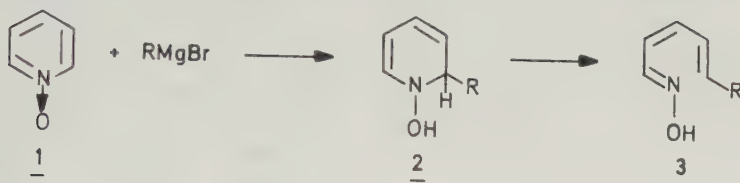
: 0,9 - 1,3 m, 12H (CH_3 an C2, C3 und C6);
1,68 m, 3H ($J = 1,5$)(CH_3 an C4); 1,4-2,1 m,
1H (H an C3); 2,9 - 3,5 m br., 1H (H an C6);
4,5 - 5,0 br., 1H (-N-OH); 5,08 m, 1H ($J = 1,5$ H;
(H an C5)

MS

: M^+ : 169 (4), 154 (35), 136 (6), 124 (3), 96 (95),
81 (100), 74 (10), 67 (13), 55 (20), m/e (%)

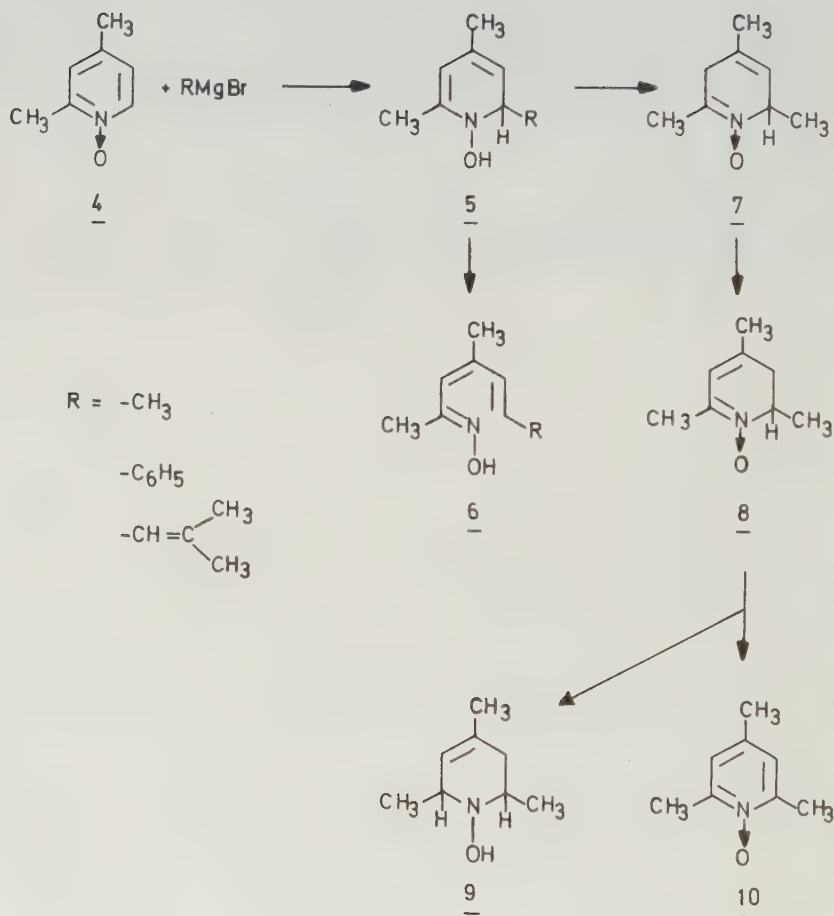
2.4. Zusammenfassung

Bei der Addition von Grignardreagentien an Pyridin-N-Oxid 1 entstehen 2,Z-4,E-Dienaldoxime 3. Die Bildung dieser Verbindungen zeigt, dass die als Primäraddukte zu formulierende N-Hydroxydihydropyridine 2 eine elektrocyclische Ringöffnung eingehen.



$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH} = \text{C}(\text{CH}_3)_2, \text{CH} = \text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$

Die Reaktion von Methylmagnesiumbromid mit α - oder γ -Picolin-N-Oxid liefert nur Spuren der erwarteten Oxime. Mit 2,4-Lutidin-N-Oxid 4 und Methyl-Grignardreagens entsteht überhaupt kein Oxim 6 ($\text{R}=\text{CH}_3$). Stattdessen wird aus dem wasserlöslichen Reaktionsgemisch 2,5-Dihydrocollidin-N-Oxid 7 als Hauptprodukt isoliert. Bei 50° isomerisiert 7 zu 8 und bei 150° erleidet es Disprotonierung zu 9 und 10. Da bekanntlich die Addition von Phenylmagnesiumbromid an 4 das Oxim 6 ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$) als Hauptprodukt liefert, muss angenommen werden, dass das Primäraddukt 5 nur dann Ringöffnung erleidet, wenn der Rest R das Oxim 6 durch Konjugation zu stabilisieren vermag. In Bestätigung dieser Hypothese entsteht aus Isobutenylmagnesiumbromid und 4 das Oxim 6 ($\text{R} = -\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$) als Hauptprodukt.



2.5 Literaturverzeichnis

- [1] P. Schiess und P. Ringele, *Chimia* 24, 24 (1970);
P. Schiess und P. Ringele, *Tetr. Letters* 311 (1972);
P. Ringele, Dissertation, Basel (1970).
- [2] T. Kato und H. Yamanaka, *J. Org. Chem.* 30, 910 (1965);
T. Kato, H. Yamanaka, T. Adachi und H. Hirunama, *J. Org. Chem.* 32, 3788 (1967).
- [3] T.J. Van Bergen und R.M. Kellogg, *J. Org. Chem.* 36, 1705 (1971).
- [4] G.C. Kleinspehn, J.A. Jung und S.A. Studniarz, *J. Org. Chem.* 32, 460 (1967).
- [5] Z.W. Wolkowski, *Tetr. Letters* 825 (1971).
- [6] R. Kuhn und M. Hoffer, *Chem. Ber.* 64, 1977 (1931).
- [7] L.M. Jackman und S. Sternhell, "Applications of NMR-spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, 1969, 2. Ed., P. 184 ff.
- [8] N. Flück, Dissertation, Basel (1973).
- [9] A. Duperrier und J. Dreux, *Tetr. Letters* 3127 (1970).
- [10] G. Köbrich und D. Wunder, *Ann.* 654, 131 (1962).
- [11] C. Monnier, in Vorbereitung.
- [12] R.L. Shriner, R.C. Fuson und D.Y. Curtin: *The Systematic Identification of Organic Compounds*. 5. Aufl. Wiley, N.Y. (1964).
- [13] P. Radimerski, Dissertation, Basel (1973).
- [14] E.A. Braude und C.J. Timmons, *J. Chem. Soc.* 2000 (1950).
- [15] R. Kuhn und A. Winterstein, *Helv. Chim. Acta* 11, 87 (1928).
- [16] J. Ochiai, *J. Org. Chem.* 18, 534 (1953).
- [17] P. Riehm, *Ann.* 238, 19 (1887).
- [18] R.F. Evans und W. Kynaston, *J. Chem. Soc.* 5556 (1961).

3. Curriculum Vitae

Am 16. August 1940 wurde ich, Ebrahim Bozorgzadeh SENDI, als Sohn des im Jahre 1970 verstorbenen Kaufmanns Akbar Bozorgzadeh SENDI und seiner Gattin Sarvar, geb. Ansari, in Fouman, Gilan (Iran), geboren. Von 1948 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Fouman, ab 1954 die Mittel- und Oberschule in Teheran, die ich im Jahre 1961 mit dem persischen Abitur abschloss.

Ende 1962 kam ich nach Europa, wo ich in Basel während 4 Monaten einen deutschen Sprachkurs besuchte. Im Sommersemester 1963 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und studierte 2 Semester Geologie. Im Sommersemester 1964 belegte ich Chemie als Hauptfach und legte im Frühjahr 1966 das 1. Vordiplom (Mathematik, anorganische Chemie und organische Chemie) ab. Das 2. Vordiplom (Physik und Mineralogie) bestand ich im Frühjahr 1968. Das Diplom für Chemie wurde mir am 21. Mai 1969 erteilt, worauf ich die vorliegende Dissertation unter der Leitung von Herrn PD Dr. P.W. Schiess begann.

Seit 30. Dezember 1966 bin ich mit meiner Frau Schahla, geb. Parsa, verheiratet.

Der Eidgenössischen Stipendienkommission für ausländische Studierende danke ich für die finanzielle Beihilfe ab Oktober 1969 bis zur Beendigung meiner Dissertation.

Meine Ausbildung verdanke ich folgenden Herren Professoren:

H. Balli, P. Bearth, M. Brenner, K. Buchner, H. Erlenmeyer, S. Falla, C. Grob, E. Heilbronner, P. Huber, W. Kuhn, E. Mischer, P. Prijs, T. Reichstein, H. Schaub, P.W. Schiess, H. Seiler, Ch. Tamm, M. Thürkauf, L. Vonderschmitt, E. Wenk, R.F. Zürcher.

